



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 21 JUILLET 2021

***entrectinib***  
**ROZLYTREK 100 mg – 200 mg, gélules**

**Première évaluation**

### ► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante).

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique pour les tumeurs solides est habituellement orientée selon le type histologique. De ce fait, les patients ayant une tumeur avec une fusion d'un des gènes NTRK sont traités selon les recommandations par localisation tumorale ou type histologique, indépendamment de leur statut NTRK. Les traitements de première intention pour les stades précoces (localisé) comprennent majoritairement la chirurgie et la radiothérapie et, plus spécifiquement pour les cancers thyroïdiens, l'iode radioactif. Pour certains types de tumeurs pour lesquelles l'objectif thérapeutique est l'exérèse chirurgicale à visée curative, un traitement systémique pré-opératoire peut être recommandé dans l'objectif de rendre résécable une tumeur et pour réduire la morbidité liée à la chirurgie.

Au stade avancé, la prise en charge repose majoritairement sur un traitement systémique dont l'objectif principal est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie du patient. Plusieurs critères interviennent dans la décision thérapeutique tels que l'histologie de la tumeur, l'état général du patient et ses comorbidités. Les options thérapeutiques diffèrent selon le type de cancer et la ligne de traitement. Globalement, il peut exister plusieurs lignes de traitements standards pour les stades localement avancés ou métastatiques. Par exemple, dans le cancer du sein avancé, les lignes de traitements peuvent être nombreuses en incluant plusieurs lignes d'hormonothérapies et chimiothérapies. A contrario, dans le fibrosarcome infantile et le carcinome des glandes salivaires, le nombre de lignes de traitement est plus restreint.

Les tumeurs solides avec une fusion des gènes NTRK représentent un groupe hétérogène de tumeurs, tant chez l'adulte que chez l'enfant. A ce jour, la fréquence de la fusion n'est pas connue avec précision. Schématiquement, cette fréquence est faible (de 0,5% à 1%) dans des cancers fréquents (ex : cancer du poumon, de la prostate, du colon, du sein) et dans les tumeurs du SNC alors que cette fréquence est élevée (> 80%) pour certains cancers rares, par exemple chez l'adulte le cancer des glandes salivaires de sous-type MASC - Mammary Analogue Secretory Carcinoma, le cancer du sein sécrétoire, et chez l'enfant, le fibrosarcome infantile.

Actuellement, la valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK 1, 2 ou 3 des cancers solides n'est pas connue

En plus du ROZLYTREK (entrectinib), un autre médicament (larotrectinib, VITRAKVI) dispose d'une AMM spécifiquement pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK. Sa prise en charge en France, est actuellement limitée à la sous population pédiatrique ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute (SMR conditionnel modéré et ASMR V).

### **Place du médicament**

Dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue et considérant :

- le caractère très préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une étude « basket » de phase 2 non comparative (STARTRK-2) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de ROZLYTREK (entrectinib) quelle que soit la tumeur ayant une fusion NTRK
- l'absence de donnée clinique étayant l'efficacité et la tolérance de ROZLYTREK (entrectinib) par rapport aux soins de support pour les situations de recours,
- le manque de preuves robustes sur l'absence d'alternative thérapeutique pour les patients inclus,
- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables graves rapportée chez près d'un patient sur deux (48,7% des patients) et celles des EI de grades  $\geq 3$  chez deux patients sur trois (65,5% des patients), la Commission de la Transparence considère que ROZLYTREK (entrectinib) n'a pas de place dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*), ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

La Commission estime que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par ROZLYTREK (entrectinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

*Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)*