

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 JUILLET 2020

larotrectinib
VITRAKVI 25 et 100 mg, gélule
VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients pédiatriques 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.

Le maintien de cet avis est conditionné à la soumission de données de comparaison de VITRAKVI (larotrectinib) à la prise en charge usuelle de ces patients dans un délai maximum de 12 mois ainsi qu'à la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations en pédiatrie incluses dans l'AMM et chez l'adulte dans l'ensemble des tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) :

- au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données, dans la prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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 et l'Assurance maladie finance la recherche de la fusion uniquement par IHC, mais pas par NGS ni par RT-PCR. Les plateformes de biologie moléculaire des CHU et CLCC le font à la demande. Dans certaines tumeurs rares, la détection de cette anomalie fait partie intégrante du diagnostic notamment pour le fibrosarcome infantile.

Place du médicament

En pédiatrie, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, est une option de traitement pour les stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion NTRK.

Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase I/II et d'après les experts, VITRAKVI (larotrectinib) pourrait avoir une place limitée dans la prise en charge pédiatrique :

- des fibrosarcomes infantiles avec fusion NTRK en cas d'échec de la chimiothérapie par vincristine-actinomycine, traitement de référence depuis plusieurs décennies et d'impossibilité de chirurgie non mutilante, pour éviter l'exposition à une chimiothérapie intense, et pour les exceptionnelles formes métastatiques réfractaires ou en rechute ;
- des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion NTRK en cas d'échec des traitements standards, pour les tumeurs réfractaires ou en rechute.

Il convient d'indiquer que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par VITRAKVI (larotrectinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne 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).

La Commission préconise que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'encadrer la place restreinte de VITRAKVI (larotrectinib) dans la stratégie thérapeutique.

Dans les autres situations incluses dans le périmètre large de l'AMM et au regard des données disponibles fondées sur 3 études de preuve de concept de phase I, I/II et II non comparatives qui sont insuffisantes pour soutenir l'intérêt clinique de VITRAKVI (larotrectinib) et ce, dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, malgré le besoin médical pouvant être non couvert notamment en situation de recours.

| Motif de l'examen | Inscription |
|-------------------------------------|--|
| Indications concernées ¹ | <p>« VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et - lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1) du RCP. » |
| SMR | <p>► En pédiatrie</p> <p>La Commission considère que le service médical rendu par VITRAKVI (larotrectinib) est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>modéré</u> uniquement dans le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute ; - <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations pédiatriques incluses dans l'AMM. <p>La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à la réévaluation de VITRAKVI (larotrectinib) sur la base (cf. Recommandations de la Commission) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, à soumettre dans un délai maximum de 12 mois, - et de la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France. <p>► Chez l'adulte</p> <p>L'ensemble des données soumises ne permet pas de valider que le larotrectinib, en ciblant les fusions NTRK, est efficace indépendamment du site tumoral. Considérant le faible niveau de preuve des données fondé sur 3 études non comparatives de phase I, I/II et II, en cours d'inclusion, qui ne permettent pas de déterminer l'intérêt clinique de VITRAKVI (larotrectinib) compte tenu des incertitudes liées notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à l'absence d'homogénéité du bénéfice quelle que soit la tumeur solide ; - aux données préliminaires à l'appui d'une indication hétérogène en termes de localisation tumorale, de pronostic propre à chaque tumeur et de lignes de traitement ; - à la valeur pronostique de la fusion NTRK qui n'est pas documentée ; <p>et malgré la gravité des situations cliniques concernées, la Commission considère que le SMR de VITRAKVI (larotrectinib) est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des tumeurs solides avancées de l'adulte ayant une fusion du gène NTRK (y compris les tumeurs primitives du SNC) et dans les situations pour lesquelles une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère.</p> |
| ASMR | <p>► En pédiatrie dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes des tissus mous avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données de l'étude SCOUT de phase I/II non comparative portant principalement sur 3 types de tumeurs dont le fibrosarcome infantile (N=34) et d'autres sarcomes des tissus mous (N=21), suggérant dans ces sous-populations restreintes, des pourcentages de réponses objectives élevés sous traitement par le larotrectinib avec un court recul mais, - des incertitudes notamment liées à l'absence de donnée comparative versus la prise en charge habituelle, |

¹ Le laboratoire a limité sa demande aux situations suivantes :

- chez l'enfant : le fibrosarcome infantile et les sarcomes des parties molles, localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute ;

- chez l'adulte : les sarcomes des tissus mous, les cancers des glandes salivaires et les cancers de la thyroïde réfractaires à l'I¹³¹ ou anaplasiques, localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute.

| | |
|---------------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée sur des critères autres que le pourcentage de réponse, notamment sur la survie globale et la qualité de vie, et malgré le besoin médical important dans ces cancers rares, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute. <p>► Dans les autres indications pédiatriques et chez l'adulte Sans objet</p> |
| ISP | VITRAKVI (larotrectinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>En pédiatrie, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, est une option de traitement pour les stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion NTRK.</p> <p>Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase I/II et d'après les experts, VITRAKVI (larotrectinib) pourrait avoir une place limitée dans la prise en charge pédiatrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des fibrosarcomes infantiles avec fusion NTRK en cas d'échec de la chimiothérapie par vincristine-actinomycine, traitement de référence depuis plusieurs décennies et d'impossibilité de chirurgie non mutilante, pour éviter l'exposition à une chimiothérapie intense, et pour les exceptionnelles formes métastatiques réfractaires ou en rechute ; - des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion NTRK en cas d'échec des traitements standards, pour les tumeurs réfractaires ou en rechute. <p>Il convient d'indiquer que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par VITRAKVI (larotrectinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne 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).</p> <p>La Commission préconise que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'encadrer la place restreinte de VITRAKVI (larotrectinib) dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Dans les autres situations incluses dans le périmètre large de l'AMM et au regard des données disponibles fondées sur 3 études de preuve de concept de phase I, I/II et II non comparatives qui sont insuffisantes pour soutenir l'intérêt clinique de VITRAKVI (larotrectinib) et ce, dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, malgré le besoin médical pouvant être non couvert notamment en situation de recours.</p> |
| Population cible | <p>► En pédiatrie : dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute</p> <p>La population cible de VITRAKVI dans le périmètre restreint des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute serait au maximum de 10 enfants par an.</p> |

► Dans les autres indications pédiatriques et chez l'adulte

Sans objet

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute et à la posologie de l'AMM.

Le maintien de cet avis favorable est conditionné à la soumission de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, dans un délai maximum de 12 mois, ainsi qu'à la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France (cf. descriptif de la demande ci-dessous).

Dans les autres situations pédiatriques et chez l'adulte dans l'indication de l'AMM, la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

► Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, portant sur un faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul, sur un critère de substitution dont le pouvoir de prédiction de la guérison ou de la survie n'est pas assuré), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues :

- **de la comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, a minima versus un contrôle historique externe**, en particulier dans le fibrosarcome infantile dans la mesure où les fusions des gènes *NTRK* sont quasi pathognomoniques permettant ainsi la connaissance du statut quant à la présence de la fusion NTRK ; le rapport sur le contrôle externe devra être formalisé par un protocole en bonne et due forme, rappeler les arguments justifiant le recours à une telle méthode d'exception, démontrer que le choix du ou des groupes contrôles n'a pas été arbitraire et correspond à un comparateur loyal, appuyer ce choix sur une revue de littérature exhaustive avec des critères de sélection non arbitraires et une évaluation précise des risques de biais, intégrer des ajustements permettant d'écarter au mieux un biais de confusion en donnant l'assurance de l'absence de biais de confusion résiduel, analyser de façon approfondie les biais auxquels expose la comparaison externe ;
- **d'un registre exhaustif** recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France. Ces données devront permettre la description notamment :
 - de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement ;
 - de leur évolution clinique,
 - du profil de tolérance de VITRAKVI, avec un suivi prolongé,
 - de l'apparition de résistances.

Dans un premier temps, la Commission procédera à la réévaluation de VITRAKVI notamment sur la base des résultats de comparaison à la prise en charge usuelle des enfants, qui devront être fournis dans un délai maximal d'un an. Elle s'assurera de la bonne mise en place du registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France, qui conditionne également le maintien de son avis.

A l'issue de cette première réévaluation, le cas échéant, la Commission précisera le calendrier des réévaluations ultérieures, notamment pour prendre en compte les résultats du registre qui aura été mis en place.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs pédiatriques exceptionnelles aux stades localement avancés ou métastatiques et des indications de traitement par VITRAKVI (larotrectinib) très restreintes, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement devront être prises dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Recommandations

► **Autres recommandations**

La Commission considère que le développement clinique de VITRAKVI (larotrectinib) doit se poursuivre notamment au travers des études SCOUT et NAVIGATE qui sont en cours d'inclusion.

La Commission rappelle l'importance de disposer de données de qualité méthodologique satisfaisante. La démonstration d'un effet thérapeutique dans une indication « tissu-organe » indépendante, dite « agnostique », fondée sur une altération moléculaire dont l'incidence est faible dans une étude « basket », est particulièrement intéressante sous réserve d'une étude au design adapté (randomisée, comparative, avec la survie globale comme critère de jugement principal, une puissance suffisante dans chacune des cohortes pour s'assurer de l'homogénéité du bénéfice clinique).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de VITRAKVI (larotrectinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. VITRAKVI a obtenu une AMM conditionnelle² le 19/09/2019 dans une indication « tissu-organe » indépendante dite « agnostique », à savoir « en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant 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

- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) ».

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le titulaire de l'AMM devra fournir des données complémentaires (cf. Paragraphe 07.6 Programme d'études).

Après avoir sollicité le remboursement de VITRAKVI dans l'ensemble de l'indication AMM en considérant que les tumeurs présentant une fusion d'un gène NTRK peuvent être définies comme un seul et même groupe d'intérêt thérapeutique avec comme dénominateur commun l'anomalie génétique (c'est-à-dire une entité nosologique rare liée à une altération génomique commune), le laboratoire a limité sa demande, dans le cadre de la phase contradictoire, aux situations suivantes :

- chez l'enfant : le fibrosarcome infantile et les sarcomes des parties molles, localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute ;
- chez l'adulte : les sarcomes des tissus mous, les cancers des glandes salivaires et les cancers de la thyroïde réfractaires à l'I131 ou anaplasiques, localement avancés ou métastatiques et réfractaires ou en rechute.

Cependant, dans le cadre d'une primo-inscription, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM.

Initialement, lors de la demande d'AMM, le laboratoire avait sollicité le libellé d'indication suivant : « Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option. »

VITRAKVI a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte octroyée par l'ANSM le 13 mars 2019 dans l'indication suivante : « LAROTRECTINIB est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée », cf. Paragraphe 07.5 Données d'utilisation.

Le larotrectinib, administré par voie orale, est un inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Le larotrectinib cible la famille des protéines TRK, incluant TRKA, TRKB et TRKC qui sont codées respectivement par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Les fusions de gènes résultant de réarrangements chromosomiques des gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3* entraînent la synthèse de protéines de fusion TRK oncogéniques. Ces protéines chimériques, exprimées de manière aberrante, ont une activité kinase constitutive qui active anormalement les voies de signalisation cellulaires impliquées dans la prolifération et la survie cellulaires, aboutissant à des tumeurs cancéreuses avec fusion *NTRK*.

Les causes moléculaires de la résistance primaire au larotrectinib ne sont pas connues. Ainsi, l'éventuel effet de la présence d'une altération oncogénique concomitante en plus d'une fusion du gène *NTRK* sur l'efficacité de l'inhibition des protéines TRK n'est pas connu.

² Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Des mutations de résistance acquise ont été observées après progression au cours de traitement par inhibiteur de TRK.

A noter qu'un autre médicament, l'entrectinib (ROZLYTREK), appartenant à cette classe thérapeutique a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 15 août 2019³. D'autres inhibiteurs de NTRK sont en développement, par exemple : selitrectinib (LOXO-195/BAY-2731954)⁴ chez des patients prétraités par un inhibiteur de NTRK (en progression, réfractaire ou intolérant) et repotrectinib (TPX-0005)⁵.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant 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
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par VITRAKVI doit être initié par des médecins expérimentés dans l'administration des traitements anticancéreux.

La présence d'une fusion du gène *NTRK* doit être confirmée par un test validé sur un échantillon tumoral avant l'instauration du traitement par VITRAKVI.

Posologie

Adultes

La dose recommandée chez l'adulte est de 100 mg de larotrectinib deux fois par jour, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques, la posologie est calculée en fonction de la surface corporelle. La dose recommandée chez les patients pédiatriques est de 100 mg/m² de larotrectinib deux fois par jour, en n'excédant pas 100 mg par prise, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. »

[...]

« Modifications posologiques

Les modifications posologiques recommandées pour VITRAKVI en cas d'effets indésirables sont présentées dans le Tableau 1 (cf. RCP). »

[...]

« Le traitement par VITRAKVI doit être définitivement arrêté chez les patients ne tolérant pas VITRAKVI après trois modifications posologiques.

[...]

Mode d'administration

VITRAKVI est administré par voie orale.

VITRAKVI est disponible sous forme de gélule ou de solution buvable ayant une biodisponibilité orale équivalente et pouvant être utilisées de manière interchangeable. »

³ cf. Paragraphe 05. Comparateurs cliniquement pertinents

⁴ NCT03206931 et NCT03215511

⁵ NCT03093116

Les tumeurs solides avec une fusion des gènes NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 surviennent quand un gène NTRK fusionne avec un gène non apparenté, ce qui entraîne la synthèse d'une protéine de fusion TRK qui devient constitutivement active et déclenche une cascade de signalisation ce qui favorise la prolifération et la survie des cellules.

Le cancer avec fusions NTRK n'est pas limité à certains types de tissus et peut se développer dans diverses régions de l'organisme. Les tumeurs solides avec une fusion des gènes NTRK représentent un groupe hétérogène de tumeurs, tant chez l'adulte que chez l'enfant, incluant notamment le cancer du poumon, le mélanome, le cancer du sein, le cancer de la thyroïde, les cancers gastro-intestinaux (cancer du côlon, cholangiocarcinome, cancer du pancréas et cancer de l'appendice), le sarcome, les cancers du SNC (gliome et glioblastome), le cancer des glandes salivaires (carcinome sécrétoire analogue mammaire) et les cancers de l'enfant (fibrosarcome infantile et sarcome des tissus mous de l'enfant).

L'incidence de la fusion des gènes NTRK est rare et n'est pas bien caractérisée. En globalisant, elle serait présente dans moins de 1% des cancers solides. Néanmoins, elle est observée avec des fréquences très variables selon le type de cancer, avec :

- une fréquence faible de 0,5% à 1% dans des cancers fréquents (ex : cancer du poumon, de la prostate, du colon, du sein) et pour les tumeurs du SNC ;
- une fréquence pouvant aller jusqu'à 100% pour certains cancers rares. Pour certaines tumeurs solides, les fusions des gènes *NTRK* sont quasi pathognomoniques. Par exemple chez l'adulte : cancer des glandes salivaires de sous-type MASC - Mammary Analogue Secretory Carcinoma⁶, cancer du sein sécrétoire⁷.

Chez l'enfant, ces fusions NTRK sont observées avec une fréquence élevée dans les fibrosarcomes infantiles et les néphromes mésoblastiques, moins fréquemment dans les tumeurs gliales malignes du jeune enfant, et plus rarement dans diverses tumeurs (tumeurs du SNC, sarcomes, tumeurs myofibroblastiques inflammatoires. . .).

Le fibrosarcome infantile est une tumeur maligne d'origine cellulaire mésenchymateuse se présentant le plus souvent par une masse de croissance rapide, au niveau des parties molles, principalement les membres, non inflammatoire, constatée fréquemment à la naissance ou observée lors d'une échographie prénatale. Cette tumeur est souvent assez grande au moment de la présentation, avec plus de 50% des tumeurs étant alors d'un diamètre > 5 cm. Son évolution est généralement peu agressive, rarement métastatique (< 2-3% de formes métastatiques). Globalement, il a un très bon pronostic et une survie favorable avec un taux de survie globale à 5 et 10 ans compris entre 80 et 100%. Il représente le sarcome des tissus mous le plus courant chez les enfants de moins de 1 an. Une série de cas a rapporté que le gène de fusion ETV6-NTRK3 documenté par FISH ou RT-PCR était présent chez 87,2% des patients avec IFS lorsque la recherche a été faite⁸. Néanmoins, il est important de noter que ce gène de fusion n'est pas

⁶ Depuis 2010, une nouvelle forme de **carcinome des glandes salivaires** a été identifiée : le **carcinome sécrétoire pseudomammaire** (MASC, Mammary Analogue Secretory Carcinoma). Cette entité tumorale présente de nombreuses ressemblances avec le carcinome sécrétoire du sein, en particulier une translocation t(12;15)(p13;q25) intéressant les gènes ETV6 et NTRK3. Bien que la plupart des patients atteints de MASC aient une évolution indolente, une minorité de cas semble prédisposée aux métastases et à une mortalité accrue. Chez les rares patients atteints de MASC atteints d'une maladie métastatique ou non résécable, il existe actuellement un manque de preuve sur la manière de traiter ces patients avec les options existantes. Il n'existe pas de recommandation de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) pour le carcinome des glandes salivaires.

⁷ Le **cancer du sein sécrétoire** est généralement indolent et de bon pronostic, son atteinte systémique est rare. Les métastases ganglionnaires axillaires et les métastases à distance sont rarement rapportées. Environ 30% des cas sont associés à des métastases des ganglions lymphatiques. Chez ces patientes, le pronostic est plus mauvais, avec un taux de décès de 80%. Au stade avancé ou métastatique, la survie globale médiane pour le sous-type RH+/HER2- est estimée à 42,1 mois (Anders CK, Johnson R, Litton J, et al. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009 ; 36(3): 237-49). Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement du cancer sécrétoire du sein non résécable ou métastatique reste mal défini. Plusieurs cas décrivent une utilisation en monothérapie ou par une chimiothérapie associant le 5-FU, la vindésine, la mitomycine, la doxorubicine, l'épirubicine, le cyclophosphamide, le carboplatine et le docétaxel.

⁸ D Orbach, B Brennan, A De Paoli, et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience *European Journal of Cancer*, 2016, 57 : 1-9

totallement spécifique fibrosarcome infantile. La majorité des cas de fibrosarcome infantile est traitée par résection chirurgicale large. La résection chirurgicale complète initiale non mutilante n'est réalisable que chez 25% des nourrissons. De ce fait un traitement néoadjuvant peut être recommandé afin de réduire la morbidité liée à la chirurgie, lorsque l'exérèse chirurgicale complète est impossible ou mutilante. La chimiothérapie néoadjuvante avec la vincristine et l'actinomycine est la chimiothérapie de choix ; si la diminution de taille de la tumeur est insuffisante pour permettre une chirurgie conservatrice, l'ajout d'ifosfamide ou de cyclophosphamide à ce schéma thérapeutique est également souvent utilisé.

La valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK des cancers solides n'est pas connue en pratique clinique^{9,10} : l'évolution naturelle des cancers ayant cette fusion au stade localement avancé ou métastatique n'est pas bien caractérisée à ce jour. Des données historiques sont peu nombreuses. A cet égard, afin de pouvoir caractériser l'histoire naturelle des tumeurs solides ayant une fusion d'un gène NTRK, le laboratoire BAYER exploitant la spécialité VITRAKVI soutient plusieurs études rétrospectives dont 3 en France^{11,12,13}. Leurs objectifs principaux seront de documenter l'incidence des tumeurs avec fusion d'un gène NTRK, les caractéristiques de ces tumeurs et leur valeur pronostique.

Dans la population générale, le pronostic est variable selon la localisation cancéreuse¹⁴ : la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués, entre 2005 et 2010, varie de 4 à 98% selon le type de cancer. Toutefois, au stade avancé ou lorsque les tumeurs ne sont pas résécables, le pronostic peut être considéré comme étant défavorable, en particulier pour les tumeurs suivantes : les tumeurs du système nerveux central, les sarcomes des tissus mous avec une survie à 5 ans d'environ 70% chez l'enfant¹⁵ et chez l'adulte, les cancers liés au tabac et/ou à l'alcool qui restent de mauvais pronostic, notamment (poumon, œsophage, cancers des voies aérodigestives supérieures).

Détection de la présence d'un gène de fusion NTRK

La fusion des gènes NTRK résulte de réarrangements intra ou inter-chromosomiques et implique de multiples partenaires de fusion (plus de 60 identifiés). Différentes techniques existent pour détecter, de manière directe ou indirecte, la présence d'un gène de fusion NTRK dans des prélèvements tumoraux : l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ fluorescente (FISH), la reverse transcription PCR (RT-PCR) et le séquençage de nouvelle génération (NGS) utilisant l'ADN ou l'ARN (RNA-seq).

Actuellement, l'Assurance maladie finance la recherche de la fusion uniquement par IHC, mais pas par NGS ni par RT-PCR. Les plateformes de biologie moléculaire des CHU et CLCC le font à la demande. Dans certaines tumeurs rares, la détection de cette anomalie fait partie intégrante du diagnostic, notamment pour le fibrosarcome infantile, le diagnostic histologique est confirmé par la mise en évidence de la protéine de fusion ETV6-NTRK3.

⁹ FDA, Center for drug evaluation and research, multi-discipline review, page 20/229

¹⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Clinical Guidance Report, 31/10/2019, pages 5; 10-11

¹¹ Tumors with NTRK fusion transcript: For a better molecular characterization (clinical part) - Tag-N-Trak : étude monocentrique, rétrospective. Le rapport initial porte sur les données de 27 patients porteurs d'une fusion d'un gène NTRK, identifiés dans la base de données de l'institut Curie (dont 13 fibrosarcomes infantiles congénitaux et 5 tumeurs du système nerveux central).

¹² An NTRK Fusion gene Screening and Case-Control Study to Determine the Treatment Outcomes of Subjects with Recurrent or Metastatic Solid Tumors with NTRK Fusions. Cette étude multicentrique, rétrospective a pour principal objectif d'évaluer l'impact de la fusion des gènes NTRK sur la réponse à une première ligne de traitement systémique, en termes de survie sans progression, chez des patients ayant une tumeur solide localement avancée ou métastatique. Les résultats seront disponibles au deuxième trimestre 2020.

¹³ A study to determine the incidence, clinic-pathologic features, patterns of care and treatment outcomes of patients with metastatic soft tissue sarcomas harboring NTRK gene fusions : étude monocentrique, rétro-/prospective ayant pour objectif principal d'évaluer la fréquence des fusions des gènes *NTRK* dans 600 prélèvements tumoraux testés consécutivement chez des patients adultes ou pédiatriques ayant un sarcome des tissus mous métastatique. Il est prévu que les analyses soient terminées en mars 2020.

¹⁴ INCA, épidémiologie, <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/survie>

¹⁵ INCA, épidémiologie des cancers pédiatriques, <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques/Survie-a-5-ans-des-cancers-pediatriques>

Une stratégie de diagnostic a été récemment élaborée au niveau Européen par l'ESMO en prenant en considération la fréquence des fusions des gènes *NTRK* et le type tumoral¹⁶ et les avantages de chacune des techniques ainsi que leur disponibilité. Dans ces recommandations, le RNA-Seq est considéré comme la technique de référence de détection des réarrangements *NTRK* sous réserve d'une qualité optimale de l'ARN dans les prélèvements.

Dans le cadre de l'octroi de l'ATU de cohorte, l'ANSM a décidé, après discussion notamment avec l'INCA, de ne pas imposer d'algorithme pour la détection de la fusion *NTRK* dans la mesure où toutes les méthodes de tests ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires.

Afin d'anticiper le déploiement d'un test immunohistochimique en tant que test compagnon pour screener des types tumoraux avec une faible prévalence de gènes de fusion *NTRK* et ce, avant la confirmation par la technique de NGS (Next Generating Sequencing), le laboratoire BAYER indique qu'une étude est prévue en France pour harmoniser les protocoles de dosages immunohistochimiques et valider le système de score pour interpréter les résultats de marquage de *NTRK* parmi les différents types de cancers (étude de reproductibilité inter-centres et inter opérateurs).

Stratégie thérapeutique

A ce jour, 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 actuellement traités selon les recommandations par localisation tumorale ou type histologique, indépendamment de leur statut *NTRK*.

Les traitements de première intention pour la prise en charge des cancers diagnostiqués à un stade précoce (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.

Besoin médical

Le besoin médical varie donc selon le type de cancer et la ligne de traitement. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements plus efficaces et bien tolérés, en particulier pour les tumeurs à mauvais pronostic et/ou pour lesquelles les traitements sont insatisfaisants.

Au stade localement avancé ou en situation métastatique, après échec des traitements standards appropriés à la localisation tumorale et aux lignes de traitement ou bien lorsque la chirurgie risque de conduire à une morbidité importante, le besoin médical est considéré comme :

- **non couvert dans les situations où aucune option thérapeutique n'est disponible hormis les soins de support ;**
- **mal couvert lorsqu'il existe des options thérapeutiques bien que pouvant être non satisfaisantes.**

¹⁶ Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. Ann Oncol. 2019

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

VITRAKVI (larotrectinib) est le premier médicament à disposer d'une AMM en France pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK.

Diverses situations seraient susceptibles de relever d'un traitement par VITRAKVI considérant son libellé d'AMM restreint aux patients :

1) ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante :

Après traitement de référence, les options disponibles, variables selon les histologies et bien que pouvant être non satisfaisantes (en ce sens qu'elles seraient à visée palliative et/ou avec un mauvais profil de tolérance), comportent notamment :

- diverses chimiothérapies (ex : capécitabine en première ligne de chimiothérapie par voie orale chez les patientes ayant progressé après hormonothérapie¹⁷, topotécan, paclitaxel, gemcitabine pour le cancer de l'ovaire avancé¹⁸, dacarbazine¹⁹ ou gemcitabine ou trabectedine²⁰ dans le sarcome avancé des tissus mous),
- des thérapies dites ciblées (ex : pazopanib²¹ dans le sarcome avancé des tissus mous),
- des anticorps monoclonaux en monothérapie (ex : anti-EGFR²² en monothérapie dans le cancer colorectal après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan),
- des hormonothérapies (ex : exemestane en association à l'évérolimus²³ dans le cancer du sein avancé RH+/HER2-) ;

2) ayant une maladie pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante :

Dans le cas du fibrosarcome infantile, en cas d'échec d'un traitement néoadjuvant généralement par chimiothérapie à base de vincristine - actinomycine dont l'utilisation est bien établie (plus de 40 ans de recul) et éventuellement avec l'ajout d'ifosfamide ou de cyclophosphamide, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

¹⁷ Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann of Oncol 2018; 29: 1634-57

¹⁸ Avis de la commission de la Transparence relatif à CAELYX (doxorubicine sous une forme liposomale pégylée) en date du 3 mai 2017 : SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer de l'ovaire à un stade avancé après l'échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine

¹⁹ Avis de la commission de la Transparence relatif aux spécialités à base de dacarbazine en date du 3 mai 2017 : SMR modéré et ASMR V dans la prise en charge du mélanome au stade avancé, au regard de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en l'absence de donnée clinique en cas d'échappement des immunothérapies et/ou des thérapies dites ciblées selon le statut B-RAF

²⁰ Avis de la commission de la Transparence relatif à YONDELIS (trabectedine) en date du 16 mai 2018 : SMR faible et ASMR V par rapport aux soins de support dans l'indication de l'AMM : « sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome ».

²¹ Avis de la commission de la Transparence relatif à VOTRIENT (pazopanib) en date du 4 septembre 2019 : SMR modéré et ASMR V dans la prise en charge du sarcome des tissus mous au stade avancé, après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique ou après progression dans les 12 mois suivant un traitement (neo)adjuvant.

²² Avis de la commission de la Transparence relatif à VECTIBIX (panitumumab) en date du 3 septembre 2014 : SMR important et ASMR V, dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan

²³ Avis de la commission de la Transparence relatif à AFINITOR (everolimus) en date du 10 juillet 2019 : SMR modéré et ASMR V par rapport aux comparateurs étudiés (exemestane ou capécitabine) chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, dès récidive ou progression de la maladie, précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique

A noter qu'un autre médicament, l'entrectinib (ROZLYTREK), appartenant à cette classe thérapeutique a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 15 août 2019 dans les indications thérapeutiques suivantes :

“Rozlytrek is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:

- Adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are ROS1-positive.
- Adult and pediatric patients 12 years of age and older with solid tumors that:
 - have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation,
 - are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials.”

En Europe, la demande d'AMM est en cours d'évaluation²⁴. A ce jour, l'entrectinib est disponible en France uniquement en essai clinique, en particulier l'essai basket NCT02568267/STARTRK-2 qui inclut des patients adultes atteints de tumeurs solides ayant des réarrangements NTRK 1/2/3, ROS-1 ou ALK. Par conséquent, à ce jour, l'entrectinib n'est donc pas un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse peut inclure différentes modalités de traitement notamment les soins de support.

► Conclusion

A ce jour, en Europe, aucun autre médicament dispose d'une AMM spécifiquement pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK.

De multiples situations sont couvertes dans le libellé de l'indication AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents varient selon la situation concernée et la ligne de traitement : il peut s'agir d'une chimiothérapie, d'une thérapie ciblée, d'une hormonothérapie ou des soins de support lorsque toutes les options disponibles ont été épuisées.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

VITRAKVI dispose d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis depuis le 26 novembre 2018 dans l'indication suivante :

« VITRAKVI is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that:

- have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation,
- are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
- have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials (1,14). »

► AMM au Canada

VITRAKVI a été approuvé, le 4 juillet 2019, en vertu de la politique sur les avis de conformité avec conditions (AC-C). Cette autorisation de commercialisation a été délivrée sur la foi de données cliniques prometteuses, avec le libellé suivant :

²⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-27-29-may-2019-meeting_en.pdf

- « VITRAKVI est indiqué pour le traitement des adultes et des enfants porteurs de tumeurs solides
- qui présentent une fusion du gène NTRK (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine) sans mutation de résistance acquise connue
 - qui sont métastatiques ou dont la résection chirurgicale serait susceptible d'entraîner une morbidité grave, et
 - pour lesquels il n'y a pas d'autres options thérapeutiques satisfaisantes.

VITRAKVI a fait l'objet d'une autorisation de commercialisation avec conditions, d'ici à ce que les résultats d'études viennent en confirmer les bienfaits cliniques. Les patients doivent être informés de la nature de l'autorisation. »

► **Prise en charge en Europe et à l'international**

A la date de l'examen le 4 mars 2020, 4 agences d'évaluation HTA ont publié des avis en défaveur de la prise en charge de VITRAKVI (larotrectinib) chez l'adulte comme chez l'enfant : **2 avis provisoires et consultatifs de l'IQWiG (Allemagne) et du NICE (Royaume-Uni)** et 2 avis finalisés, l'un au Québec et l'autre au Canada, cf. Annexe 2.

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|---|---|
| | Oui / Non / En cours | Dates attendues |
| Royaume-Uni | Evaluation en cours - cf. ci-dessous | Rapport final attendu en avril 2020 |
| Allemagne | Evaluation en cours Rapport IQWiG - cf. annexe | Décision du GBA attendue en avril 2020 |
| Pays-Bas | Evaluation en cours | Publication de l'opinion de l'agence d'évaluation : mai 2020. Décision de remboursement : septembre 2020 |
| Belgique | Evaluation en cours | Octobre 2020 |
| Espagne | Evaluation en cours | Septembre 2020 |
| Italie | Evaluation en cours | Septembre 2020 |
| Québec | Non - cf. ci-dessous | |
| Canada | Non - cf. ci-dessous | |

A la date de l'audition le 24 juin 2020, le laboratoire indique qu'au Royaume-Uni, le NICE a publié le 20 avril 2020 une version finale de sa recommandation pour consultation (final appraisal determination, FAD) pour VITRAKVI. Le NICE recommande l'inclusion de VITRAKVI dans le Cancer Drug Fund dans le périmètre de l'indication AMM. L'avis officiel final est attendu courant mai.

En Allemagne, le G-BA a publié son avis final le 2 avril 2020 et a conclu que VITRAKVI n'apporte pas de bénéfice additionnel par rapport aux thérapies existantes.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données cliniques issues de 3 études non comparatives (dont deux sont toujours en cours d'inclusion) :

- **avec ou sans fusion du gène NTRK** : deux études de phase I ou I/II d'escalade de dose
 - étude de phase I LOXO-TRK-1400134 réalisée chez l'adulte ;
 - étude de phase I/II LOXO-TRK-15003 ou SCOUT en pédiatrie (en cours de recrutement) ;
- **avec fusion du gène NTRK** : une étude de phase II de type « basket »
 - étude de preuve de concept LOXO-TRK-15002 ou NAVIGATE comportant 9 cohortes, chez l'adulte et l'adolescent (en cours de recrutement).

Les données sont présentées, étude par étude, à la date de la première extraction de base du 17 juillet 2017 et à la date de la dernière extraction disponible, le 15 juillet 2019 (CSR fournis par le laboratoire pour ces analyses et seront soumis à l'EMA en mars 2020).

Le laboratoire a également fourni :

- des analyses groupées de ces études portant uniquement sur les tumeurs solides ayant une fusion NTRK : les données de l'extraction de base la plus récente (15 juillet 2019) seront détaillées dans ce document (CSR non disponibles). Par ailleurs, une recherche bibliographique complémentaire des données fournies par le laboratoire, effectuée par la HAS, a identifié une publication²⁵ portant sur une analyse groupée avec une extraction de base en date du 19 février 2019 ;
- une comparaison intra-patients réalisée sur la base des données de l'analyse groupée (hors patients atteints d'une tumeur primitive du système nerveux central), cf. Chapitre 7.2.4 Autres données, à la date d'analyse du 30 juillet 2018) ;
- les données d'ATU de cohorte qui sont décrites dans le chapitre 07.5 Données d'utilisation.

07.1 Efficacité

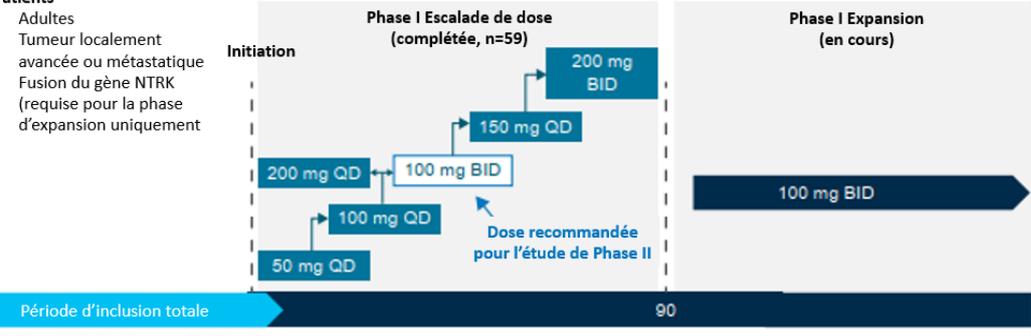
7.1.1 Données non comparatives disponibles indépendamment de la fusion NTRK

7.1.1.1 Chez l'adulte : étude de phase I LOXO-TRK-1400134

| Référence | Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multicentre, open-label, phase I dose-escalation study ²⁶ |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02122913 |
| Objectifs de l'étude | Déterminer le profil de tolérance du larotrectinib ainsi que caractériser les propriétés pharmacocinétiques et l'activité anti-tumorale du larotrectinib chez des patients atteints d'une tumeur solide au stade avancé |
| Type d'étude | Étude de phase I, multicentrique, d'escalade de dose et d'expansion |
| Dates et durée de l'étude | Période d'inclusion : 12 mai 2014 au 19 décembre 2018 8 centres aux Etats-Unis |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Adultes (≥ 18 ans) atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, dont la maladie a progressé OU étant non-répondeur aux traitements disponibles, étant inéligibles à la chimiothérapie standard OU pour lesquels aucun traitement standard ou alternative curative n'est disponible ; - Inclusion possible des patients avec une tumeur primitive ou des métastases du système nerveux central neurologiquement stables (Amendement 4.0 du 25/01/2017), - Pour les patients inclus dans les cohortes d'expansion : diagnostic d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i> documentée ; - Score ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) de 0, 1 ou 2 ; - Espérance de vie d'au moins 3 mois |
| Principaux critères de non inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie majeure au cours des 4 semaines précédant l'instauration du larotrectinib ; - <u>Tumeur primitive ou métastase du système nerveux central instable.</u> - Maladie cardiovasculaire active cliniquement significative, antécédent d'infarctus du myocarde, cardiomyopathie, ou allongement de l'intervalle QTc > 480 ms en cours ou dans les 6 mois précédant l'instauration du larotrectinib. |
| Schéma de l'étude | <p>Cette étude était réalisée en 2 parties :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase d'escalade de dose incluant des patients avec ou sans fusion d'un gène <i>NTRK</i>, - et une phase d'expansion dans l'objectif de mieux caractériser les patients ayant une anomalie d'un gène <i>NTRK</i> ou d'une protéine TRK (fusion, mutation, etc.), OU ceux ayant, selon l'investigateur, un bénéfice particulier attendu avec un traitement par un inhibiteur sélectif des récepteurs TRK, 2 cohortes ont initialement été ouvertes : <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} cohorte : uniquement avec fusion d'un gène <i>NTRK</i>, |

²⁵ Hong SH, Dubois SG, Kummar S Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials Lancet Oncol published online 24/02/2020

²⁶ Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2018;19(5):705-14

| | |
|--|--|
| | <p>- 2^{ème} cohorte : sans fusion d'un gène <i>NTRK</i>. Toutefois, suite à l'amendement 5.0 du 25/09/2017, l'inclusion des patients dans la phase d'expansion a été restreinte aux seuls patients atteints d'une tumeur ayant une fusion d'un gène <i>NTRK</i>²⁷.</p> <p>Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultes - Tumeur localement avancée ou métastatique - Fusion du gène <i>NTRK</i> (requis pour la phase d'expansion uniquement)  <p>QD : 1 fois/jour, BID : 2 fois/jour</p> |
| <p>Traitement étudié</p> | <p>Pendant la phase d'escalade de dose, le larotrectinib était administré par voie orale (sous forme de gélule ou solution buvable), avec une dose comprise entre 50 mg 1 fois/jour et 200 mg 2 fois/jour. Les patients ayant une tumeur avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> pouvaient recevoir le larotrectinib à la dose de 100 mg 2 fois/jour, quel que soit le stade d'avancement de la phase d'escalade de dose (Amendement 4.0 du 25/01/2017). Pendant la phase d'expansion tous les patients recevaient le larotrectinib à la dose de 100 mg 2 fois/jour (posologie correspondant à celle validée par l'AMM).</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité non acceptable, ou tout autre motif d'interruption de traitement²⁸. Suite à l'amendement 4.0 du 25/01/2017, les patients dont la maladie avait progressé étaient autorisés à continuer de recevoir le larotrectinib à la discrétion de l'investigateur si un bénéfice clinique était attendu.</p> |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p>Tolérance du larotrectinib</p> |
| <p>Parmi les critères de jugement secondaires</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de réponse objective, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle, évalué²⁹ par l'investigateur et/ou un comité indépendant de revue des données selon les critères RECIST V1.1 ou RANO³⁰, en fonction de l'histologie tumorale évaluée ; - La durée de la réponse, définie comme la période (en mois) entre l'obtention d'une réponse complète ou partielle et jusqu'à la date de l'observation d'une progression ou du décès. |
| <p>Taille de l'échantillon</p> | <p>La phase escalade de dose pouvait inclure entre 18 et 36 patients au total. Il était prévu d'inclure environ 20 patients dans chacune des 2 cohortes de la phase d'expansion initialement définies.</p> |

²⁷ Neuf patients sans fusion d'un gène *NTRK* ont été inclus dans la phase d'expansion avant cet amendement

²⁸ Maladie intercurrente compromettant l'observance au protocole de l'étude, nécessité d'instauration d'un autre traitement selon l'investigateur, non observance significative au protocole, retrait de consentement, patient perdu de vue.

²⁹ Les évaluations de la maladie avaient lieu 1 fois toutes les 8 semaines pendant 52 semaines, puis 1 fois toutes les 12 semaines jusqu'à la fin du traitement et enfin 1 fois à la visite de fin de traitement.

³⁰ Les critères RANO (*Response Assessment in neuro-oncology*) sont principalement utilisés pour les tumeurs cérébrales.

Résultats :

Tableau 1. Répartition des patients - Etude LOXO-TRK-14001

| Date d'extraction de base | Phase d'escalade de dose | | Phase d'expansion | | Total | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------|-------------------|------------------|---|---|
| | Avec fusion NTRK | Sans fusion NTRK | Avec fusion NTRK | Sans fusion NTRK | Patients inclus (dont avec fusion NTRK) | Patients évaluables pour la réponse (dont avec fusion NTRK) |
| 17 juillet 2017 ³¹ | 8 | 53 | 0 | 5 | 66 (8) | 65 (8*) |
| 15 juillet 2019 ³² | 8 | 53 | 5 | 9 | 75 (13) | 66 (12*) |

* fusion documentée par un laboratoire non centralisé (selon un test local)

Dans les rapports d'études, les résultats sont rapportés selon la présence ou non de la fusion NTRK.

► Analyse intermédiaire du 17 juillet 2017 (N=66 patients dont 8 avec fusion NTRK évaluables pour la réponse), selon l'évaluation par l'investigateur

A la première extraction de la base, au 17 juillet 2017, 66 patients ont été inclus dont 8 ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK impliquant le gène NTRK1 pour 2 patients et NTRK3 pour les 6 autres patients. Parmi ces 8 patients, le traitement a été instauré pour 6 d'entre eux à la dose de 100 mg 2 fois/jour (correspondant à la posologie retenue par l'AMM).

Les patients étaient des hommes dans 53% des cas. L'âge médian était de 59,5 ans. Les patients étaient en bon état général : statut ECOG 0 pour 20 patients (30%), ECOG 1 pour 45 patients (68%) et ECOG 2 pour 1 patient (2%).

Les tumeurs primitives les plus fréquentes ont été : cancer du poumon (11 patients [17%]), sarcome des tissus mous (8 patients [12%]), cancer colorectal (7 patients [11%]), les autres tumeurs concernant < 10% des patients.

Chez les 8 patients avec fusion d'un gène NTRK, il s'agissait de tumeur des glandes salivaires (3 patients), GIST (2 patients), sarcome des tissus mous (1 patient), cancer de la thyroïde (1 patient) et cancer du poumon (1 patient).

Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements systémiques antérieurs : 98% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux systémique, 88% une chirurgie et 58% une radiothérapie.

La durée médiane de traitement a été de 1,8 mois pour l'ensemble des patients.

Dans le sous-groupe des patients sans fusion d'un gène NTRK (N=58), le pourcentage de réponse objective a été de 2%, IC_{95%} [0 ; 10] : un patient a obtenu une réponse partielle, 38 patients (66%) ont progressé, 11 patients (19%) avaient une maladie stable³³ et la maladie n'était pas évaluable ou la réponse était non déterminée pour 8 patients (13%).

Dans le sous-groupe des 8 patients avec fusion d'un gène NTRK (dont 6 inclus à la posologie retenue par l'AMM), 2 patients ont eu une réponse complète, 5 une réponse partielle et un a eu une maladie stable³³. Il était atteint d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec une fusion TPR-NTRK1. Avec un suivi médian de 19,5 mois, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte.

Les critères de jugement de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été évalués lors de l'extraction du 17 juillet 2017.

► Analyse intermédiaire du 15 juillet 2019 (N=75 patients dont 12 avec fusion NTRK évaluables pour la réponse), selon l'évaluation par l'investigateur

A cette date, 75 patients ont été inclus dont 13 ayant une tumeur solide avec fusion impliquant le gène NTRK1 pour 3 patients et NTRK3 pour les 10 autres patients (dont 8 partenaires de fusion ETV6-NTRK3). Aucun patient avec une tumeur ayant une fusion du gène NTRK2 n'a été inclus.

³¹ Rapport d'étude clinique du 13 décembre 2017

³² Rapport d'étude clinique version préliminaire du 31 janvier 2020

³³ La stabilité de la maladie est difficilement interprétable compte tenu de l'hétérogénéité des patients inclus.

Parmi les 75 patients, le traitement a été instauré pour 48 d'entre eux à la dose de 100 mg 2 fois/jour (correspondant à la posologie retenue par l'AMM) dont 11 des 13 patients avec fusion NTRK.

Les patients étaient des hommes dans 47% (35/75) des cas. L'âge médian était de 59 ans. Les patients étaient en bon état général : statut ECOG 0 pour 24 patients (32%), ECOG 1 pour 48 patients (64%) et ECOG 2 pour 3 patients (4%).

Les tumeurs primitives les plus fréquentes ont été : cancer du poumon (11 patients [15%]), sarcome des tissus mous (10 patients [13%]), cancer colorectal (8 patients [11%]), les autres tumeurs concernant < 10% des patients. Chez les 13 patients avec fusion d'un gène NTRK, il s'agissait de cancer de la thyroïde (4 patients) tumeur des glandes salivaires (3 patients), GIST (2 patients), sarcome des tissus mous (2 patients), cancer du poumon (1 patient) et un cancer primitif indéterminé (1 patient). A l'inclusion, 99% des patients avaient une maladie métastatique et 1% une maladie au stade localement avancé.

Les patients avaient reçu en médiane 3 lignes de traitements systémiques antérieurs (min : 0 ; max : 11), 96% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux systémique, 88% une chirurgie et 59% une radiothérapie.

La durée médiane de traitement a été de 1,8 mois pour les 75 patients inclus : 1,8 mois pour les 62 patients sans fusion NTRK et 28,3 mois pour les 13 patients avec fusion d'un gène NTRK.

Lors de cette analyse intermédiaire, 54 des 62 patients sans fusion NTRK et 12 des 13 patients avec fusion NTRK étaient évaluables pour la réponse³⁴.

Dans le sous-groupe des 54 patients sans fusion d'un gène NTRK et évaluables pour la réponse (N=54), un patient a obtenu une réponse partielle (2% IC_{95%} [0 ; 10]). Parmi les 62 patients sans fusion d'un gène NTRK, 15 ont été stables³³ (24%) et 41 ont progressé (66%).

Avec une durée médiane de suivi de 25,2 mois, la médiane de survie sans progression a été de 1,8 mois IC_{95%} [1,4 ; 1,9] pour les 62 patients sans fusion NTRK.

Avec une durée médiane de suivi de 38,9 mois, la médiane de survie sans progression n'a pas été estimable pour les 13 patients avec fusion NTRK

Des données sur la survie globale ne sont pas disponibles.

7.1.1.2 Chez l'enfant : étude de phase I/II LOXO-TRK-15003 (SCOUT)

| Référence | A phase I/II study of the oral TRK inhibitor LOXO-101 in pediatric patients with advanced solid or primary central nervous system tumors |
|---------------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02637687 |
| Objectif principal de l'étude | Phase I Déterminer le profil de tolérance du larotrectinib chez des patients pédiatriques atteints d'une tumeur solide ou primitive du système nerveux central au stade avancé. Phase II Déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients pédiatriques atteints d'une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK. |
| Type d'étude | Suite à l'amendement 5.0 du 12/09/2016, le design de l'étude a été modifiée : phase I à phase I/II et ajout d'une cohorte d'expansion. Etude de phase I/II, multicentrique, en ouvert, internationale : - étude de phase I d'escalade de dose et d'expansion - étude de phase II multi-cohortes. |
| Dates et durée de l'étude | Période d'inclusion : 21 décembre 2015 - <u>toujours en cours d'inclusion</u> . 17 centres répartis aux Etats Unis, en Europe et en Australie (dont 2 en France, à Curie et à l'IGR) |
| Principaux critères d'inclusion | Phase I - Nouveau-nés, enfants et jeunes adultes, âgés de 1 jour ³⁵ à 21 ans, - atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique ou d'une tumeur primitive du système nerveux central, |

³⁴ Rapport d'étude clinique, version préliminaire du 31 janvier 2020, page 37/81

³⁵ L'âge minimal d'inclusion a été abaissé à 1 jour lors de l'amendement 8.0 du 16/10/2017 au lieu de 1 mois dans le protocole initial.

- ayant récidivé ou progressé
ou
n'ayant pas répondu aux traitements disponibles
- et pour laquelle il n'existe pas de traitement standard ou de traitement curatif à action systémique standard ;

OU

- Nouveau-nés ou enfants, âgés d'1 jour ou plus,
- ayant un diagnostic de tumeur maligne liée à une fusion documentée d'un gène *NTRK*
- ayant progressé
ou
n'ayant pas répondu aux traitements disponibles
- et pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif standard ou disponible ;

OU

- Patients atteints d'un fibrosarcome infantile localement avancé qui nécessiterait, selon l'avis de l'investigateur, une intervention chirurgicale mutilante ou l'amputation d'un membre pour obtenir une résection chirurgicale complète ;
- Cohorte d'expansion : tumeur maligne liée à une fusion documentée d'un gène *NTRK* (amendement 8.0 du 16/10/2017), à l'exception des patients atteints d'un fibrosarcome infantile, d'un néphrome mésoblastique congénital ou d'un cancer du sein sécrétoire, à moins que ceux-ci n'ont un réarrangement du gène *ETV6* documenté par FISH ou RT-PCR ou qu'ils n'ont une fusion d'un gène *NTRK* documentée par NGS.

Phase II

- Nouveau-nés, enfants et jeunes adultes, âgés de 1 jour à 21 ans,
 - atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, ou d'une tumeur primitive du système nerveux central
 - la tumeur devait avoir récidivé ou progressé ou n'avoir pas répondu aux traitements disponibles et ne pas disposer de traitement standard ou de traitement curatif à action systémique
 - la tumeur devait présenter une fusion documentée d'un gène *NTRK* ou, dans le cas d'un fibrosarcome infantile, d'un néphrome mésoblastique congénital ou d'un cancer du sein sécrétoire, un réarrangement du gène *ETV6* documenté par FISH ou RT-PCR ou une fusion d'un gène *NTRK* documentée par NGS (détectées par les tests moléculaires utilisés de manière courante dans les laboratoires certifiés CLIA ou l'équivalent - diagnostic de la fusion non centralisé) ;
- Nouveau-nés ou enfants, âgés d'1 jour ou plus atteints d'un fibrosarcome infantile localement avancé ou métastatique ou patients atteints d'un fibrosarcome infantile localement avancé qui nécessiterait, de l'avis de l'investigateur, une intervention chirurgicale mutilante ou l'amputation d'un membre pour obtenir une résection chirurgicale complète.

Il convient de souligner que les critères d'inclusion pour les fibrosarcomes infantiles permettent l'inclusion dès le diagnostic.

Phase I et II

- Les patients âgés de plus de 21 ans ayant un diagnostic de tumeur dont l'histologie est typique de celle d'un enfant et qui est associée à une fusion d'un gène *NTRK* pouvaient prendre part à l'étude ;
- Les patients avec une tumeur primitive du système nerveux central devaient être stables neurologiquement depuis au moins 7 jours précédant l'instauration et ne devaient pas avoir eu recours à une augmentation de dose de corticoïdes afin de limiter les symptômes du système nerveux central au cours des 7 jours précédant l'instauration ;
- Maladie mesurable ou évaluable selon les critères RECIST V1.1 ou RANO³⁶ ;
- Indice fonctionnel de Karnofsky (patients ≥16 ans) ou de Lansky (patients <16 ans) ≥ 50%.

³⁶ Dans la Phase I, les patients pouvaient également avoir une maladie mesurable ou évaluable sur les critères *International Neuroblastoma Response Criteria* (INRC)

| | |
|--|--|
| <p>Principaux critères de non inclusion</p> | <p>Phase I et II</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie majeure au cours des 14 jours précédant l'instauration ; - Maladie cardiovasculaire active cliniquement significative OU un antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'instauration du larotrectinib OU une cardiomyopathie OU un allongement de l'intervalle QTc >480 ms en cours. <p>Phase II</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progression antérieure de la maladie pendant un traitement par un inhibiteur des récepteurs TRK approuvé ou expérimental, y compris l'entrectinib, le crizotinib et le lestaurtanib ; les patients ayant reçu un inhibiteur des récepteurs TRK pendant moins de 28 jours et l'ayant abandonné en raison d'une intolérance demeureraient admissibles à l'étude. |
| <p>Schéma de l'étude</p> | <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude en quatre phases principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase I Escalade de dose (complétée) : Commence par une dose de 100 mg BID AED. Une analyse intermédiaire de PK conduit à une dose recommandée de 150 mg BID AED. Une autre analyse conduit à la dose recommandée pour l'étude de Phase II, soit 100 mg/m² BID (max 100 mg). Phase I Expansion (en cours) : Administration de 100 mg/m² BID (max 100 mg). Phase II (en cours) : Administration de 100 mg/m² BID (max 100 mg). <p>Les périodes d'inclusion totale sont indiquées par des barres bleues en bas du schéma, avec des durées de 24 semaines et TBD (To Be Determined) pour les phases suivantes.</p> <p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤21 ans - Tumeur localement avancée ou métastatique OU cancer avec fusion du gène NTRK <p>AED : Equivalent de dose chez l'adulte, BID : 2 fois/jour</p> |
| <p>Traitement étudié</p> | <p>Dose administrée</p> <p>Le médicament était administré par voie orale sous forme de gélule ou de solution buvable.</p> <p>Phase I</p> <p>Les patients devaient initialement être inclus dans 5 cohortes de dose de larotrectinib (9,6-55,0 mg/m², 17,3-120,0 mg/m², 100 mg/m², 150 mg/m² et 200 mg/m² ; 2 fois/jour). Suite à l'amendement 5.0 du 12/09/2016, seules les 3 premières cohortes de dose ont finalement été ouvertes. La dose maximum a été fixée à 100 mg 2 fois par jour quel que soit la surface corporelle (amendement 6.0 du 04/11/2016).</p> <p>Phase II</p> <p>100 mg/m² 2 fois/jour avec un maximum de 100 mg 2 fois/jour.</p> <p>Critères d'arrêt du traitement :</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité non acceptable, ou tout autre motif d'interruption de traitement³⁷. Suite à l'amendement 5.0 du 12/09/2016, les patients dont la maladie a progressé étaient autorisés à continuer de recevoir le larotrectinib à la discrétion de l'investigateur si un bénéfice clinique était attendu.</p> |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p>Phase I : tolérance du larotrectinib</p> <p>Phase II : pourcentage de réponse objective, défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou partielle évaluée³⁸ par un comité indépendant selon les critères RECIST V1.1 ou RANO, en fonction de l'histologie de la tumeur évaluée.</p> |
| <p>Parmi les critères de jugement secondaires</p> | <p>Phase I</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de réponse objective évalué par l'investigateur ; - Durée de la réponse ; - Evolution de la qualité de vie et de la douleur des patients à l'aide du questionnaire PedsQL 4.0 et de l'outil FACES. |

³⁷ Maladie intercurrente compromettant l'observance au protocole de l'étude, nécessité d'instauration d'un autre traitement selon l'investigateur, non observance significative au protocole, retrait de consentement, patient perdu de vue, résection chirurgicale complète.

³⁸ Les évaluations de la maladie avaient lieu 1 fois toutes les 8 semaines pendant 52 semaines, puis 1 fois toutes les 12 semaines jusqu'à la fin du traitement, 1 fois à la visite de fin de traitement, puis tous les 3 mois ± 1 mois jusqu'à la fin du suivi

| | |
|--------------------------------|---|
| | <p>Phase II</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse (évaluée par l'investigateur ou le comité indépendant) ; - Survie sans progression, définie comme la période (en mois) entre l'instauration du traitement et jusqu'à la survenue d'une progression ou du décès (toutes causes confondues) ; - Survie globale, définie comme la période (en mois) entre l'instauration du traitement et jusqu'au décès (toutes causes confondues) ; - Tolérance. |
| Taille de l'échantillon | <p>Phase I</p> <p>Escalade de dose : inclusion jusqu'à 36 patients. Toutefois, suite à l'amendement 5.0 du 12 septembre 2016, seules les 3 premières cohortes ont été ouvertes, modifiant donc le nombre de patients inclus au cours de l'escalade de dose.</p> <p>Expansion : il était prévu d'inclure environ 18 patients.</p> <p>Phase II : il était prévu d'inclure environ 40 patients par cohorte soit environ 120 patients.</p> |

Résultats :

Cette étude est en cours d'inclusion.

Tableau 2. Répartition des patients - Etude SCOUT (en cours d'inclusion)

| Date d'extraction de base | Patients avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> | Patients sans fusion d'un gène <i>NTRK</i> | Total |
|-------------------------------|--|--|-------|
| 17 juillet 2017 ³⁹ | 23 | 8 | 31 |
| 15 juillet 2019 ⁴⁰ | 79 | 9 | 88 |

Dans les rapports d'études, les résultats sont rapportés selon la présence ou non de la fusion *NTRK*.

► Analyse intermédiaire du 17 juillet 2017 (N=31 patients dont 23 avec fusion *NTRK*), selon l'évaluation par l'investigateur

A la première extraction de la base, au 17 juillet 2017, 31 patients ont été inclus dont 23 ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène *NTRK* impliquant le gène *NTRK1* pour 11 patients, *NTRK2* pour 1 patient et *NTRK3* pour 10 patients. Les résultats n'étaient pas encore disponibles pour un patient.

Les patients étaient des garçons dans 48% (15/31) des cas. L'âge médian était de 5,3 ans. L'indice de performance médian (Karnofsky ou Lansky selon l'âge) était de 90. Le cancer était au stade métastatique pour 45% des patients à l'inclusion.

Les tumeurs primitives les plus fréquentes ont été : fibrosarcomes infantiles (11 patients [35%]), autres sarcomes des tissus mous (9 patients [29%]) et les tumeurs primitives du système nerveux central (4 patients [13%]).

Chez les 23 patients avec fusion d'un gène *NTRK*, il s'agissait de : fibrosarcome infantile (11 patients), sarcome des tissus mous (8 patients), cancer de la thyroïde (2 patients), ostéosarcome (1 patient) et néphrome mésoblastique congénital (1 patient).

Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur : 74% des patients avaient reçu un traitement systémique ; 74% une chirurgie et 35% une radiothérapie

La durée médiane de traitement a été de 1,8 mois pour l'ensemble des patients (21,5 mois pour les patients avec fusion d'un gène *NTRK*).

Dans le sous-groupe des patients sans fusion d'un gène *NTRK* (N=8), aucun patient n'a répondu au traitement et la maladie de 7 patients a progressé.

Dans le sous-groupe des 23 patients avec fusion d'un gène *NTRK* :

- l'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur 13 patients dont la réponse était confirmée lors d'une 2^{ème} évaluation ayant lieu au moins 28 jours après la 1^{ère}. Douze des 13

³⁹ Rapport clinique du 13 décembre 2017

⁴⁰ Rapport d'étude clinique, version préliminaire du 31 janvier 2020

patients ont obtenu une réponse (7 patients atteints de fibrosarcome infantile et 5 de sarcome des tissus mous), celle-ci étant complète pour 4 patients et partielle pour 8 patients. Un patient évaluable a eu une maladie stable³³.

- parmi les 10 autres patients : 2 ont eu une réponse partielle non confirmée, 2 une maladie stable³³ avec maladie non mesurable et 6 étaient non évaluables (pas d'évaluation post-instauration disponible, ou évaluation incomplète).

Avec un suivi médian de 6,3 mois, la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte. Trois patients ont été censurés car ayant subi une résection chirurgicale suite au traitement par larotrectinib et 2 de ces patients ont repris le traitement par larotrectinib post-chirurgie.

Les critères de jugement de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été évalués lors de l'extraction du 17 juillet 2017.

► Analyse intermédiaire du 15 juillet 2019 (N=88 patients dont 79 avec fusion NTRK), selon l'évaluation par l'investigateur

A la date du 15 juillet 2019, 88 patients (38 dans la phase I et 50 dans la phase II) ont été inclus dont 79 ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK (75 documentés par biologie moléculaire et 4 déterminés par le diagnostic de fibrosarcome infantile uniquement). Ces fusions ont impliqué le gène NTRK1 pour 25 patients, NTRK2 pour 14 patients et NTRK3 pour 40 patients.

Pour cette analyse intermédiaire (N=88 avec ou sans fusion NTRK), les patients sont issus de 3 cohortes :

- cohorte 1 : 4 patients,
- cohorte 2 : 11 patients ;
- cohorte 3 : 73 patients pour lesquels le traitement a été instauré à la dose de 100 mg 2 fois/jour (correspondant à la posologie retenue par l'AMM) et avec une durée médiane de traitement de 7,4 mois.

La moitié des patients était des garçons (44/88). L'âge médian était de 3,5 ans. L'indice de performance médian (Karnofsky ou Lansky selon l'âge) était de 90. A l'inclusion, le cancer était au stade localement avancé pour 44% des patients et au stade métastatique pour 30%.

Les tumeurs primitives les plus fréquentes ont été : fibrosarcomes infantiles (N=34), autres sarcomes des tissus mous (N=21) et les tumeurs primitives du système nerveux central (22 dont 5 de bas grade, 12 de haut grade et 5 non renseigné).

Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur : 73% des patients avaient reçu un traitement systémique ; 48% une chirurgie et 22% une radiothérapie. A noter que 13 patients (15%) n'ont reçu aucun traitement antérieur (ni chirurgie, ni radiothérapie, ni traitement systémique) : 8 ayant un fibrosarcome infantile et 5 un sarcome des tissus mous.

Tableau 3. Caractéristiques à l'inclusion, au 15 juillet 2019 - Etude SCOUT (en cours d'inclusion)

| | Total N=88 |
|---|---------------|
| Age, N (%) | |
| Médiane | 3,5 ans |
| < 1 mois | 2 (2) |
| 1 mois à < 1 an | 24 (27) |
| 1 à 6 ans | 27 (31) |
| 6 à 12 ans | 17 (19) |
| ≥ 12 ans | 18 (21) |
| Types de tumeurs, N (%) | |
| Fibrosarcome infantile | 34 (39) |
| Sarcome des tissus mous | 21 (24) |
| Tumeur primitive du SNC | 22 (25) |
| <i>Bas grade (grades I, II ou bas)</i> | 5 |
| <i>Haut grade (grades III, IV ou haut)</i> | 12 |
| <i>Non renseigné</i> | 5 |
| Thyroïde | 5 (6) |
| Ostéosarcome | 2 (2) |
| Autre | 4 (5) |
| Extension de la maladie à l'inclusion, N (%) | |

| | |
|----------------------------|---------|
| Localement avancé | 39 (44) |
| Métastatique | 26 (30) |
| Autre | 23 (26) |
| <i>Dont tumeurs du SNC</i> | 22 |
| <i>Sarcome de Ewing</i> | 1 |

Dans le sous-groupe des patients sans fusion d'un gène NTRK (N=9) ayant un âge médian de 13,8 ans, selon l'évaluation par l'investigateur, aucun patient n'a répondu au traitement, un patient avait une maladie stable³³, 7 une progression et un non évaluable.

Avec un suivi médian de 8,6 mois, la médiane de survie sans progression a été de 1,3 mois, 8 des 9 patients ont progressé. Avec un suivi médian de 30,7 mois, la médiane de survie globale a été de 4,3 mois, 7 des 9 patients sont décédés.

Dans le sous-groupe des 79 patients avec fusion d'un gène NTRK, selon l'évaluation par l'investigateur et avec une dure médiane de suivi de 10,1 mois :

- 21 patients (27%) ont eu une réponse complète confirmée (dont un patient avec une réponse complète chirurgicale), 33 (42%) une réponse partielle confirmée (et 4 réponses partielles en attente de confirmation). Cinq patients parmi les patients ayant obtenu une réponse partielle ont bénéficié secondairement d'une chirurgie et ont été censurés. Huit patients ont progressé après avoir obtenu une réponse parmi les 54 (15%). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte.
- 19 patients avaient une maladie stable³³ (24%) et 2 (3%) une progression.

Avec un suivi médian de 10,9 mois, 14 patients ont progressé (18%) et la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte. Avec un suivi médian de 12,9 mois, 3 patients sont décédés (4%) et la médiane de survie globale n'a pas été estimable.

A titre exploratoire, le nombre de réponse objective observé dans les 3 types de tumeurs les plus fréquents dans cette étude ont été les suivants :

- fibrosarcome infantile (N=34) : 32/34
- sarcome des tissus mous (N=21) : 16/20
- tumeurs primitives du SNC (N=22) : 4/13.

La Commission souligne que ces données sont présentées à titre informatif seulement et portent sur des effectifs réduits. En raison notamment des faibles effectifs, de la courte durée de suivi et en l'absence de comparaison formalisée, ces résultats sont à considérer avec prudence.

7.1.2 Données non comparatives disponibles en présence d'une fusion NTRK

7.1.2.1 Chez l'adulte et l'adolescent : étude « basket » de phase II LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)

| Référence | A phase II basket study of the oral TRK inhibitor larotrectinib in subjects with NTRK fusion-positive tumors |
|---------------------------------|--|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT02576431 |
| Objectif principal de l'étude | Déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'une tumeur solide, avec fusion d'un gène NTRK, pour chacune des 9 cohortes. |
| Type d'étude | Etude « panier » de phase II, multicentrique, en ouvert, multi-cohorte, internationale |
| Dates et durée de l'étude | Période d'inclusion : 13 octobre 2015 - toujours en cours d'inclusion. 22 centres répartis aux Etats Unis, en Europe, à Singapour et en Corée du Sud (dont 1 en France, à Bordeaux). |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Adolescents et adultes (\geq 12 ans au lieu de 18 ans auparavant suite à l'amendement 5.0 du 17/06/2016), - atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, - avec une fusion d'un gène NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 identifié par des analyses moléculaires ; - Ayant reçu les traitements standards appropriés à l'histologie ou à la localisation tumorale et au stade de la maladie (cf. description en annexe) OU dans l'incapacité de tolérer ces traitements |

| | |
|--|--|
| | <p>OU dans l'incapacité d'en retirer un bénéfice clinique selon l'investigateur.</p> <p><i><u>A noter que contrairement aux autres études, les critères d'inclusion sont moins restrictifs concernant les traitements antérieurs : la progression avec le traitement antérieur n'était pas requise. Ceci permet l'inclusion de patients dès la première ligne de traitement.</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 1 lésion mesurable selon les critères RECIST V1.1 pour les cohortes 1 à 6. Les patients avec lésion non mesurable pouvaient être inclus dans la cohorte 8 quel que soit l'histologie ou la localisation de la tumeur ; - <u>Les patients de la cohorte 7 (tumeur primitive du système nerveux central) devaient répondre aux critères suivants :</u> <ul style="list-style-type: none"> - avoir reçu des traitements antérieurs, incluant la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. La radiothérapie devait avoir été complétée au moins 12 semaines avant l'instauration du larotrectinib, - avoir au moins 1 lésion mesurable sur 2 dimensions (confirmée à l'imagerie par résonnance magnétique et évaluable sur les critères RANO), la taille devant être ≥ 1 cm sur ces 2 dimensions, et visible sur > 1 coupe à l'imagerie, - résultats d'imagerie disponibles dans les 28 jours avant l'inclusion alors que le patient était sous corticoïdes à dose stable depuis au moins 5 jours ; - Score ECOG ≤ 3 ou indice de performance de Lansky $\geq 40\%$ (patients < 16 ans) ou un indice de performance de Karnofsky ou de Lansky $\geq 50\%$ en cas de tumeur primitive du système nerveux central. |
| <p>Principaux critères de non inclusion</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de progression de la maladie après traitement par un inhibiteur des récepteurs TRK. Les patients ayant reçu un inhibiteur des récepteurs TRK pendant moins de 28 jours et l'ayant abandonné en raison d'une intolérance demeuraient admissibles à l'étude ; - <u>Métastase(s) cérébrale(s) instable(s) ou symptomatique(s)</u>. Les patients avec une tumeur primitive du système nerveux central étaient éligibles ; - Tumeur concomitante non contrôlée exceptés les carcinomes in situ du col de l'utérus, cancers du sein ou de la peau, les tumeurs superficielles de la vessie, cancers de la prostate de stade précoce, et les tumeurs épidermoïdes ou basocellulaires cutanées ; - Maladie cardiovasculaire instable définie par une hypertension non contrôlée, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral au cours des 3 mois précédant la sélection. |
| <p>Schéma de l'étude</p> | <p>Patients¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultes et adolescents (≥ 12 ans) • Tumeur localement avancé ou métastatique • Fusion du gène <i>NTRK</i> <p>Initiation</p> <p>100 mg BID</p> <p><i>Poursuite du traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou décès</i></p> <p>Cohortes pour l'analyse :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CBNPC 2. Cancer de la thyroïde 3. Sarcome 4. Cancer colorectal 5. Tumeur des glandes salivaires 6. Cholangiocarcinome 7. Tumeur primitive du SNC 8. Autres cancers (non listés ci-dessus) 9. Éligible mais non documenté par laboratoire <p>Période d'inclusion totale</p> <p>Les patients étaient répartis dans l'une des 9 cohortes selon leur histologie et localisation tumorale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 : cancer bronchique non à petites cellules, - Cohorte 2 : cancer de la thyroïde, - Cohorte 3 : sarcome, - Cohorte 4 : cancer colorectal, - Cohorte 5 : tumeur des glandes salivaires, - Cohorte 6 : cancer des voies biliaires, - Cohorte 7 : tumeur primitive du système nerveux central mesurable selon les critères RANO, - Cohorte 8 : tumeur solide mesurable autre que celles citées précédemment OU d'une tumeur solide non mesurable, - Cohorte 9 : patients avec une fusion d'un gène <i>NTRK</i> documentée par un laboratoire pour lequel la certification n'était pas confirmée par le promoteur au |

| | |
|--|---|
| | moment du consentement (cohorte ajoutée suite à l'amendement 7.0 du 24/07/2017). |
| Traitement étudié | <p>Dose administrée : larotrectinib à la dose de 100 mg 2 fois/jour par voie orale (sous forme de gélule ou de solution buvable).</p> <p>Critères d'arrêt du traitement : Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité non acceptable, retrait de consentement du patient. Les patients dont la maladie a progressé étaient autorisés à continuer de recevoir le larotrectinib à la discrétion de l'investigateur si un bénéfice clinique était attendu.</p> <p>Traitements concomitants : Les traitements concomitants étaient autorisés pendant l'étude, à l'exception des autres agents anti-tumoraux, des inhibiteurs/inducteurs puissants du CYP3A4, ainsi que de tout autre traitement expérimental.</p> <p>La radiothérapie palliative et la chirurgie étaient autorisées pendant l'étude si elles étaient jugées nécessaires par l'investigateur.</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Pourcentage de réponse objective, évaluée par un comité indépendant. Les évaluations de la maladie avaient lieu 1 fois toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, 1 fois à la visite de fin de traitement, puis tous les 3 mois \pm 1 mois jusqu'à la fin du suivi. La réponse devait être confirmée lors d'une 2^{ème} évaluation ayant lieu au moins 28 jours après la 1^{ère}.</p> |
| Parmi les critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de réponse objective évalué par l'investigateur ; - Durée de la réponse (évaluée par l'investigateur ou le comité indépendant d'évaluation des données) ; - Survie sans progression ; - Survie globale ; - Tolérance. |
| Critères de jugement exploratoire d'intérêt | Qualité de vie mesurée par les questionnaires EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L (amendement du 3.0 du 19/10/2015) et PedsQL (amendement 5.0 du 17/06/2016) |
| Taille de l'échantillon | <p>Il a été considéré que pour chaque cohorte un pourcentage de réponse objective \leq 10% était insuffisant pour poursuivre l'étude, alors qu'un pourcentage \geq 30% démontrait l'efficacité suffisante du traitement.</p> <p>Il a été prévu d'inclure jusqu'à 18 patients dans chacune des cohortes 1 à 7 soit un maximum de 126 patients et jusqu'à 25 dans chacune des cohortes 8 et 9, conduisant à un total de 176 patients au maximum dans l'étude.</p> <p><u>Dans toutes les cohortes, les patients n'ayant aucune évaluation radiologique de la maladie après l'instauration (quel que soit le motif, y compris le décès), étaient remplacés.</u></p> |

Résultats :

Alors que le critère de jugement principal défini au protocole est le pourcentage de réponse évaluée par le comité indépendant, seules les évaluations par l'investigateur sont disponibles à ce jour. Cette étude est en cours d'inclusion.

► Analyse intermédiaire du 17 juillet 2017 (N=47 patients dont 40 évaluable pour la réponse), selon l'évaluation par l'investigateur

A la première date d'extraction du 17 juillet 2017, 47 patients ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK ont été inclus.

Les patients étaient des hommes dans 53,2% des cas. L'âge médian était de 58 ans. Les patients étaient en bon état général : statut ECOG 0 pour 13 patients (27,7%), ECOG 1 pour 27 patients (57,4%) et ECOG 2 pour 7 patients (14,9%). La durée médiane entre le diagnostic et l'instauration du traitement était de 29 mois. Au niveau moléculaire, 44,7% des patients avaient une fusion du gène NTRK1, 4,3% du gène NTRK2 et 51,1% du gène NTRK3. La maladie était majoritairement au stade métastatique (89,4%).

Les patients avaient reçu en médiane 2 lignes de traitements systémiques antérieurs : 76,6% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux systémique, 91,5% une chirurgie et 68,1% une

radiothérapie. La durée médiane de traitement a été de 5,5 mois à la date de l'analyse du 17 juillet 2017 toutes cohortes confondues.

Parmi les 47 patients, 40 étaient évaluable et 28 (70%) ont obtenu une réponse objective dont 4 une réponse complète. La réponse était stable³³ pour 7 patients. Selon les cohortes d'effectifs très restreints (de 2 à 11 patients par cohorte), environ un patient sur deux jusqu'à tous les patients ont répondu à l'exception de la cohorte 7 « système nerveux central » pour laquelle les 2 patients évaluable avaient une maladie stable³³ selon les critères RANO.

Avec un suivi médian disponible de 7,4 mois, la durée médiane de réponse n'a pas été atteinte.

Tableau 4. Résultats par cohorte sur le pourcentage de réponse objective évaluée selon l'investigateur, au 17 juillet 2017 - Etude NAVIGATE (en cours d'inclusion)

| | Cohorte 1 CBNPC N=3 | Cohorte 2 Thyroïde N=5 | Cohorte 3 Sarcome N=11 | Cohorte 4 Colorectal N=6 | Cohorte 5 Salivaire N=10 | Cohorte 6 Biliaire N=2 | Cohorte 7 SNC N=2 | Cohorte 8* Autre N=8 | Total N=47 |
|--|---------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------------|---------------|
| Patients évaluable | 3 | 5 | 7 | 5 | 10 | 2 | 2 | 6 | 40 |
| Pourcentage de réponse objective | | | | | | | | | |
| n | 3 | 5 | 6 | 2 | 8 | 1 | 0 | 3 | 28 |
| IC _{90%} | [46,4 ; -] | [63,1 ; -] | [54,7 ; -] | [11,2 ; -] | [55,0 ; -] | [5,1 ; -] | [0 ; -] | [20,1 ; -] | [58,8 ; -] |
| IC _{97,5%} | [29,2 ; -] | [47,8 ; -] | [42,1 ; -] | [5,3 ; -] | [44,4 ; -] | [1,3 ; -] | [0 ; -] | [11,8 ; -] | [53,5 ; -] |
| Meilleure réponse obtenue, n (%) | | | | | | | | | |
| Réponse complète | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 4 (8,7) |
| Réponse partielle | 2 | 4 | 5 | 2 | 5 | 1 | 0 | 2 | 21 (45,7) |
| Réponse partielle en attente de confirmation | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 (6,5) |
| Maladie stable | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 2 | 7 (15,2) |
| Maladie progressive | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 5 (10,9) |

* La cohorte 8 « Autre » : Patients avec une tumeur solide mesurable autre que celles citées précédemment ou tumeur solide non mesurable

La cohorte 9 (patients avec une fusion d'un gène NTRK documentée par un laboratoire pour lequel la certification n'était pas confirmée par le promoteur au moment du consentement) a été introduite par un amendement, aucune analyse n'était disponible lors de cette analyse.

Avec un suivi médian de 7,4 mois :

- la médiane de survie sans progression a été de 9,2 mois pour l'ensemble des patients. Les pourcentages de survie sans progression à 6, 12 et 18 mois ont été respectivement de 58,7%, 41,5% et 41,5% ;
- la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Les pourcentages de survie globale à 6, 12 et 18 mois ont été respectivement de 85,9%, 85,9% et 76,3%.

► Analyse intermédiaire du 15 juillet 2019 (N=116 patients dont 112 évaluable pour la réponse), selon l'évaluation de l'investigateur

A l'analyse intermédiaire du 15 juillet 2019, 116 patients ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK ont été inclus parmi les 176 prévus.

Les patients étaient des hommes dans 48,3% (56/116) des cas. L'âge médian était de 55,5 ans. Les patients étaient en bon état général : statut ECOG 0 pour 36 patients (31%), ECOG 1 pour 60 patients (51,7%), ECOG 2 pour 16 patients (13,8%) et ECOG 3 pour 3 patients (2,6%). La durée médiane entre le diagnostic et l'instauration du traitement était de 26,5 mois. Au niveau moléculaire, 44% (51/116) des patients avaient une fusion du gène NTRK1, 7,8% (9/116) du gène NTRK2 et 48,3% (56/116) du gène NTRK3. Les tumeurs les plus fréquentes (≥ 20 patients) étaient : le cancer de la thyroïde (N=23) et le sarcome des tissus mous (N=20). La cohorte 8 (N=21) a concerné les localisations suivantes : appendice (1), sein (6), mélanome (6), thyroïde (2), pancréas (1), foie (1), poumon (1), cervix (1), prostate (1), cancer des glandes salivaires non mesurable (1).

La maladie était majoritairement au stade métastatique (86,2%). Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur : 72,4% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux systémique ; 92,2% une chirurgie et 63,8% une radiothérapie.

La durée médiane de traitement a été de 9,2 mois à la date de l'analyse du 15 juillet 2019 toutes cohortes confondues. A noter que 22 patients (19%) ont poursuivi le traitement par larotrectinib après progression.

Il convient de souligner que les critères d'inclusion de l'étude NAVIGATE ne sont pas restrictifs :

- une progression sous traitement antérieur n'était pas requise : la meilleure réponse obtenue lors du précédent traitement systémique était une maladie stable pour 18,1% des patients, une réponse partielle pour 3,4% et une progression pour 13,8% (le statut de réponse était non documenté pour la majorité des patients). L'absence de ce critère (contrairement aux autres études) permet l'inclusion de patients dès la première ligne de traitement selon l'histologie concernée ;
- concernant les traitements standards appropriés à l'histologie ou à la localisation tumorale et au stade de la maladie, le protocole de l'étude permettait l'inclusion des patients s'ils avaient été prétraités par un traitement standard ou lorsqu'il n'existait pas de traitement approprié disponible (en ce sens que le traitement ne serait qu'à visée palliative ou que l'investigateur estimait que les traitements standard disponibles seraient un choix de traitement inférieur à une participation à l'essai clinique). A titre d'exemples :
 - pour le cancer du poumon non à petites cellules (cohorte 1, N=13) : les patients éligibles à une chimiothérapie à base de platine devaient l'avoir reçue avec ou sans traitement d'entretien et l'immunothérapie spécifique n'était pas requise (alors qu'elle dispose d'une AMM depuis le 20/07/2015 pour nivolumab (OPDIVO) dans le CBNPC avancé de type épidermoïde après une chimiothérapie antérieure). En cas de mutation EGFR ou ALK, une seule ligne d'ITK était requise. On constate que 12 des 13 patients ont reçu un traitement antérieur et que seuls 3 patients ont reçu précédemment une immunothérapie par nivolumab ou pembrolizumab.
 - pour le cancer de la thyroïde (cohorte 2, N=23) : 17/23 patients ont eu un traitement antérieur, principalement un ITK tel que sorafenib et/ou lenvatinib (8 patients) et de l'iode radiatif (7 patients) ;
 - pour le sarcome des tissus mous (cohorte 3, N=20) : le traitement antérieur devait avoir comporté une anthracycline en association ou en monothérapie ; un traitement de 2^{ème} ligne disposant d'une AMM (eribuline, pazopanib ou trabectedine) n'était pas un pré-requis pour les sous-types histologiques éligibles. Environ deux tiers des patients (13/20) ont reçu un traitement antérieur incluant une association d'antinéoplasiques (N=8 sans détail de l'association ; 2 patients par l'association docétaxel/gemcitabine ; 3 par doxorubicine seule ; un par ifosfamide seul et 5 par un ou des ITK dont 2 par pazopanib, 2 par imatinib, 2 par sunitinib).
 - pour le cancer colorectal (cohorte 4, N=8) , 7 des 8 patients ont reçu une chimiothérapie antérieure à base de 5-FU. L'association d'un anti-VEGF ou anti-EGFR à la chimiothérapie conventionnelle n'était pas obligatoire, seuls 2 patients ont reçu un anti-VEGF (bevacizumab) en association ;
 - pour le cancer des glandes salivaires (cohorte 5, N=19) : moins d'un patient sur deux (8/19) a reçu un traitement antérieur (principalement l'association carboplatine/paclitaxel pour 5 d'entre eux) ;
 - pour les cancers des voies biliaires (cohorte 6, N=2) et les tumeurs du SNC (cohorte 7, N=7), aucun traitement additionnel à ceux décrits dans les critères d'inclusion n'est spécifié dans le protocole. Les 2 patients ayant un cancer des voies biliaires ont été prétraités et 6 des 7 ayant une tumeur du SNC ont été prétraités par temozolomide notamment ;
 - pour la cohorte 8 - autre (N=21) : trois quart des patients ont été précédemment traités (16/21)
 - pour le cancer du sein avancé, les chimiothérapies autres que les anthracyclines ou les taxanes n'étaient pas requises ;
 - pour le cancer de l'ovaire, aucun antécédent de traitement chez les patientes réfractaires aux platines n'était prévu.

Tableau 5. Traitements systémiques antérieurs, au 15 juillet 2019 - Etude NAVIGATE (en cours d'inclusion)

| | Cohorte 1 | Cohorte 2 | Cohorte 3 | Cohorte 4 | Cohorte 5 | Cohorte 6 | Cohorte 7 | Cohorte 8 | Cohorte 9 | Total |
|---|---------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------|---------------|------------------|---------------|
| | CBNPC N=13 | Thyroïde N=23 | Sarcome N=20 | Colorectal N=8 | Salivaire N=19 | Biliaire N=2 | SNC N=7 | Autre N=21 | Non conf. N=3 | N=116 |
| au moins un traitement systémique antérieur, N | 12 | 17 | 13 | 7 | 8 | 2 | 6 | 16 | 3 | 84 (72,4%) |
| Médiane de traitements antérieurs | 3 | 2 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |

* La cohorte 8 « Autre » : Patients avec une tumeur solide mesurable autre que celles citées précédemment ou tumeur solide non mesurable

** La cohorte 9 (patients avec une fusion d'un gène NTRK documentée par un laboratoire pour lequel la certification n'était pas confirmée par le promoteur au moment du consentement a été introduite par un amendement (amendement 7.0 du 24/07/2017) ; aucune analyse n'était disponible lors de cette analyse.

Parmi les 116 patients, 112 étaient évaluable (en tenant compte des réponses non confirmées) et 4 ont été considérés comme non évaluable pour les raisons suivantes : une déviation au protocole, un retrait de consentement, un statut non déterminé et un décès. Les patients considérés comme non évaluable n'ont pas été pris en compte pour l'analyse des résultats d'efficacité ce qui n'est pas conservateur. On note par exemple, qu'un patient ayant retiré son consentement après avoir progressé a été considéré comme non évaluable par l'investigateur alors qu'il sera considéré comme ayant progressé par le comité indépendant.

Parmi les 116 patients inclus, l'analyse n'a donc porté que sur 112 patients (soit 96,6%) : avec un suivi médian de 14,8 mois, 73 patients (66,4%) ont obtenu une réponse dont 12 une réponse complète (10,7%). La réponse était stable³³ pour 22 patients (19,6%). Selon les cohortes, la proportion de répondants a été très variable, Cf. Tableau.

Tableau 6. Résultats d'efficacité par cohorte selon l'investigateur, au 15 juillet 2019 - Etude NAVIGATE (en cours d'inclusion)

| | Cohorte 1 | Cohorte 2 | Cohorte 3 | Cohorte 4 | Cohorte 5 | Cohorte 6 | Cohorte 7 | Cohorte 8 | Cohorte 9 | Total |
|---|---------------|------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|------------|----------------|-----------------------|------------------|
| | CBNPC N=13 | Thyroïde N=23 | Sarcome N=20 | Colorectal N=8 | Salivaire N=19 | Biliaire N=2 | SNC N=7 | Autre* N=21 | Non confirmé** N=3 | N=116 |
| Durée médiane de traitement, en mois | 12 | 12 | 10,5 | 4,2 | 18,2 | 7,7 | 4,5 | 6,5 | 6,8 | 9,2 |
| Pourcentage de réponse objective confirmée | | | | | | | | | | |
| Patients évaluable*** | 13 | 23 | 20 | 8 | 18 | 2 | 7 | 16 | 3 | 110 |
| n | 10 | 17 | 15 | 4 | 16 | 1 | 1 | 8* | 1 | 73 (66,4) |
| IC _{90%} | [55,6 ; -] | [58,7 ; -] | [58,5 ; -] | [24,0 ; -] | [73,1 ; -] | [5,1 ; -] | [1,5 ; -] | [31,8 ; -] | [3,5 ; -] | [59,9 ; -] |
| IC _{97,5%} | [46,2 ; -] | [51,6 ; -] | [50,9 ; -] | [15,7 ; -] | [65,3 ; -] | [1,3 ; -] | [0,4 ; -] | [24,7 ; -] | [0,8 ; -] | [56,7 ; -] |
| Suivi médian, en mois | 12,9 | 10,3 | 20,3 | 20,7 | 18,3 | NE | NE | 9,3 | 1,9 | 14,8 |
| Durée médiane de la réponse, en mois | NE | NE | NE | 3,7 | NE | 7,3 | 4,9 | 8,3 | NE | NE |
| Survie sans progression, en mois | | | | | | | | | | |
| Suivi médian | 14,6 | 13,6 | 20,7 | 8,3 | 19,3 | NE | 11,0 | 7,2 | 6,4 | 13,8 |
| PFS médiane | NE | 23,4 | NE | 5,4 | 25,8 | 5 | 3,7 | 5,5 | 6,8 | 23,4 |
| Survie globale, en mois | | | | | | | | | | |
| Suivi médian | 12,7 | 15,2 | 23,9 | 8,3 | 19,9 | NE | 8,1 | 8,3 | 7,9 | 15,0 |
| OS médiane | NE | 27,79 | NE | 36,47 | NE | 17,63 | NE | NE | NE | NE |

* Les réponses ont été observées par l'investigateur pour le mélanome et le cancer pancréatique dans la cohorte 8 (patients avec une tumeur solide mesurable autre que celles citées précédemment ou tumeur solide non mesurable) qui comprend :

appendice (1), sein (6), mélanome (6), thyroïde (2), pancréas (1), foie (1), poumon (1), col de l'utérus (1), prostate (1), glande salivaire non mesurable (1), tumeurs non confirmées (3).

** Cohorte 9 « Non confirmée » : patients avec une fusion d'un gène NTRK documentée par un laboratoire pour lequel la certification n'était pas confirmée par le promoteur au moment du consentement

*** les patients évaluable sont définis comme les patients ayant une tumeur mesurable à l'inclusion et disposant d'évaluations ultérieures. La réponse était jugée confirmée si une 2^{ème} évaluation avait lieu au moins 28 jours après la 1^{ère}.
NE : non estimable

A noter que 21 des 116 patients ont reçu un traitement ultérieur : 9 du selitrectinib (LOXO-195), 3 de l'entrectinib et 9 un inhibiteur de tyrosine kinase.

7.1.2.2 Chez l'enfant

Se reporter à l'étude à la phase II de l'étude SCOUT de phase I/II (cf. Paragraphe 7.1.1.2) dont la phase II (après amendement du 12/09/2016) a pour objectif de déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients pédiatriques atteints d'une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK.

7.1.3 Analyses groupées chez les patients ayant une tumeur solide avec fusion NTRK

Des analyses regroupant des données de patients issus des 3 études non comparatives, LOXO-TRK-1400134, NAVIGATE et SCOUT, ont été réalisées.

Une analyse groupée spécifique pour les tumeurs primitives du système nerveux central a été réalisée séparément à titre exploratoire à partir des études NAVIGATE et SCOUT.

Ces analyses groupées⁴¹ n'étaient pas prévues a priori lors de l'élaboration des protocoles des 3 études. Pour réduire l'hétérogénéité entre ces 3 études, de nombreux amendements ont été réalisés pour chacune des études. Ces analyses groupées non comparatives sont donc de nature exploratoire.

7.1.3.1 Analyse groupée chez l'adulte et chez l'enfant (hors SNC) avec revue indépendante

L'analyse groupée a été réalisée à partir des 3 études non comparatives décrites ci-dessus (études LOXO-TRK-14001, NAVIGATE et SCOUT).

Pour être éligible dans l'analyse groupée, les patients devaient :

- présenter une tumeur mesurable selon les critères RECIST v1.1, à l'exclusion d'une tumeur primitive du SNC
- avoir reçu au moins une dose de larotrectinib.
- avoir reçu une thérapie standard antérieure adaptée à leur type de tumeur et au stade de la maladie
ou,
selon l'avis de l'investigateur, être candidats à une chirurgie radicale (telle que l'amputation d'un membre, une résection faciale ou une intervention entraînant la paralysie),
ou
susceptibles de ne pas tolérer
ou
susceptibles de ne tirer aucun bénéfice cliniquement significatif des thérapies standards disponibles dans le cadre d'une maladie avancée.

A ce jour, plusieurs extractions de base ont été réalisées dont quatre disponible avec une évaluation par un comité indépendant (cf. Tableau 7 ci-dessous).

Tableau 7. Répartition des patients avec fusion d'un gène NTRK (hors SNC) aux différentes dates d'extraction de base

| Date d'extraction de base | 17 juillet 2017 ⁴² | 19 février 2018 | 30 juillet 2018* | 19 février 2019 ²⁵ | 15 juillet 2019** |
|--|-------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|-------------------|
| Nombre de patients avec fusion d'un gène NTRK | 78 | 105 | 137 | ND | 164 |
| Nombre de patients retenus pour l'analyse groupée dont les patients issus des études : | 55 | 73 | 93 | 159 | 164 |
| - LOXO-TRK-14001 | 8 | 8 | 8 | 12 | 13 |
| - SCOUT | 12 | 21 | 27 | 50 | 53 |
| - NAVIGATE | 35 | 44 | 58 | 97 | 98 |
| Evaluation par un comité indépendant | oui | oui | oui | non | oui |

* actualisation du 30 juillet 2018 prise en compte par l'AMM en date du 19/09/2019 et décrite dans le RCP.

** données fournies par le laboratoire sous forme de tableaux et de figures. Cette actualisation sera soumise à l'EMA en mars 2020.

A la dernière date d'extraction disponible, au 15 juillet 2019, l'analyse groupée a concerné 164 patients (109 adultes et 55 enfants dont 31 de moins de 2 ans) issus des 3 études de phase I/II ou II. Au niveau moléculaire, 41% des patients avaient une fusion du gène NTRK1, 2% du gène NTRK2 et 56% du gène NTRK3. Les gènes partenaires de fusions les plus fréquents ont été ETV6-NTRK3 (43%), TPM3-NTRK1 (18%) et LMNA-NTRK1 (8%).

Les patients étaient de sexe masculin dans 49% des cas. L'âge médian était de 42 ans et 66% étaient des adultes. Les patients étaient majoritairement en bon état général : ECOG de 0-1 pour 142 patients (87%), ECOG 2 pour 19 patients (12%) et ECOG 3 pour 3 patients (2%).

La détection de la fusion du gène NTRK n'était pas centralisée dans les études. La fusion a été identifiée à l'aide des tests moléculaires suivants à la date d'extraction du 15 juillet 2019 : séquençage de nouvelle génération (NGS) chez 143 patients sur 164 (87%), réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) chez 8 patients (5%), hybridation in situ par fluorescence (FISH) chez 12 patients (7%) et nanostring chez 1 patient (1%)

Tableau 8. Principales caractéristiques à l'inclusion chez l'adulte et chez l'enfant - Analyse groupée (hors SNC)

| | Analyse principale | Actualisation | |
|---|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | 17 juillet 2017 N=55 | 30 juillet 2018* N=93 | 15 juillet 2019** N=164 |
| Histologie/localisation de tumeur primitive, n (%) | | | |
| Sarcomes des tissus mous | 11 (20) | 20 (22) | 36 (22) |
| Fibrosarcome infantile | 7 (13) | 13 (14) | 32 (20) |
| Thyroïde | 5 (9) | 10 (11) | 27 (16) |
| Glandes salivaires | 12 (22) | 17 (18) | 21 (13) |
| Poumon | 4 (7) | 7 (8) | 13 (8) |
| Colorectal | 4 (7) | 6 (6) | 8 (5) |
| Mélanome | 4 (7) | 7 (8) | 7 (4) |
| Sein | 1 (2) | 1 (1) | 5 (3) |
| GIST | 3 (5) | 5 (5) | 4 (2) |
| Cholangiocarcinome | 2 (4) | 2 (2) | 2 (1) |
| Ostéosarcome | 0 | 2 (2) | 2 (1) |
| Pancréas | 1 (2) | 1 (1) | 2 (1) |
| Appendice | 1 (2) | 1 (1) | 1 (1) |
| Néphrome mésoblastique congénital | 0 | 1 (1) | 1 (1) |
| Foie | 0 | 0 | 1 (1) |
| Inconnue | 0 | 0 | 1 (1) |

⁴² Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 ; 378(8):731-9

| | Analyse principale 17 juillet 2017 N=55 | Actualisation | |
|--|---|--------------------------|----------------------------|
| | | 30 juillet 2018* N=93 | 15 juillet 2019** N=164 |
| Stade de la maladie au diagnostic, n (%) | | | |
| Stade I | | 10 (11%) | 22 (13%) |
| Stade II | | 16 (17%) | 29 (18%) |
| Stade III | | 25 (27%) | 38 (23%) |
| Stade IV | | 25 (27%) | 47 (29%) |
| Non renseigné | | 17 (18%) | 28 (17%) |
| Délai médian depuis le diagnostic initial [min ; max] | | | |
| | | 2,1 ans [0,02 ; 31,5] | 1,7 ans [0,02 ; 31,5] |
| Stade de la maladie à l'inclusion, n (%) | | | |
| Localement avancé | 10 (18%) | 16 (17%) | 42 (26%) |
| Métastatique | 45 (82%) | 77 (83%) | 122 (74%) |

* actualisation du 30 juillet 2018 analyse prise en compte par l'AMM en date du 19/09/2019 et décrite dans le RCP.

** données fournies par le laboratoire sous forme de tableaux et de figures. Cette actualisation sera soumise à l'EMA en mars 2020.

Au 15 juillet 2019, les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur : 77% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux systémique et 23% aucun ; 76% une chirurgie et 46% une radiothérapie (cf. Tableau).

Il convient de souligner que lors du précédent traitement systémique, la meilleure réponse obtenue était une réponse complète pour 2% (3/164) des patients, une réponse partielle pour 5% (9/164), une maladie stable³³ pour 24% (40/164), une progression pour 13% (22/164) et le statut de réponse était soit non documenté, soit non évaluable pour 55% (99/164) des patients.

Tableau 9. Traitements anticancéreux antérieurs chez l'adulte et chez l'enfant - Analyse groupée (hors SNC)

| | Analyse principale 17 juillet 2017 N=55 | Actualisation | |
|--|---|-------------------------|--------------------------|
| | | 30 juillet 2018 N=93 | 15 juillet 2019 N=164 |
| Types de traitement antérieurs, n (%) | | | |
| Traitement systémique | 45 (82%) | 72 (77%) | 127 (77%) |
| Chirurgie | 48 (87%) | 78 (84%) | 125 (76%) |
| Radiothérapie | 27 (49%) | 45 (48%) | 75 (46%) |
| Nombre de lignes de traitements systémiques antérieurs, n (%) | | | |
| Médiane (Min-Max) | 2 (0-10) | 1 (0-10) | 1 (0-10) |
| 0 | 11 (20%) | 21 (23%) | 36 (22%) |
| 1-2 | 25 (45%) | 46 (49%) | 84 (51%) |
| ≥ 3 | 19 (35%) | 26 (28%) | 44 (27%) |

A noter que 29 patients sur 164 (18%) ont poursuivi le traitement par larotrectinib après progression.

► Résultats d'efficacité, selon l'évaluation par un comité indépendant (hors SNC)

Parmi les 164 patients, on note que 153 ont reçu le larotrectinib à la posologie validée par l'AMM. Au 15 juillet 2019, avec un suivi médian de 11,2 mois, près de trois quarts des patients (73% ou 119/164 IC_{95%} [62 ; 81]) ont obtenu une réponse tumorale selon le comité indépendant dont 19% de réponse complète (cf. Tableau). Pour information, le pourcentage de réponse objective évaluée par l'investigateur a été de 79% IC_{95%} [72 ; 85]. Le délai médian d'obtention de la réponse a été de 1,8 mois.

Tableau 10. Résultats d'efficacité évaluée par un comité indépendant - Analyse groupée (hors SNC)

| | Analyse principale 17 juillet 2017 N=55 | 30 juillet 2018 N=93 | Actualisation | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | | 15 juillet 2019 N=55* | 15 juillet 2019 N=164 |
| Durée médiane de traitement | 8,3 mois ⁴³ | 12,1 mois | 27,8 mois | 11,2 mois** |
| Pourcentage de réponse | | | | |
| Durée médiane de suivi | 8,3 mois ⁴² | 12,7 mois ⁴⁴ | 28,2 mois | 15,7 mois |
| Pourcentage de réponse objective, n (%) IC _{95%} | 41 (75%)*** [61 ; 85] | 67 (72%)*** [62 ; 81] | 41 (75%) [61 ; 85] | 119 (73%) [65 ; 79] |
| Meilleure réponse obtenue, n (%) | | | | |
| Réponse complète | 6 (11%) | 15 (16%) | 11 (20%) | 31 (19%) |
| Réponse complète chirurgicale | 1 (2%)*** | 1 (1%)*** | 3 (5%) | 8 (5%) |
| Réponse partielle | 34 (62%) | 51 (55%) | 27 (49%) | 80 (49%) |
| Maladie stable | 7 (13%) | 14 (15%) | 7 (13%) | 25 (15%) |
| Maladie progressive | 5 (9%) | 9 (10%) | 5 (9%) | 13 (8%) |
| Non évaluable | 2 (4%) | 3 (3%) | 2 (4%) | 7 (4%) |
| Durée médiane de réponse | Non atteinte | Non atteinte | Non atteinte | Non atteinte |
| Survie sans progression | | | | |
| Durée médiane de suivi | - | 13,8 mois | 30,3 mois | 14 mois |
| Médiane de survie sans progression, IC_{95%} | - | 27,4 mois [13,8 ; NE] | 29,4 mois [10,9 ; NE] | 33,4 mois [19,3 ; NE] |
| Survie globale | | | | |
| Durée médiane de suivi | - | 16,7 mois | 32,5 mois | 15,8 mois |
| Médiane de survie globale, IC_{95%} | - | NE [NE ; NE] | NE [44,4 ; NE] | NE [44,4 ; NE] |
| % de survie globale | | | | |
| à 12 mois, IC _{95%} | - | 88% [81 ; 95] | 90% [83 ; 98] | 90% [85 ; 95] |
| à 24 mois, IC _{95%} | - | ND | 82% [71 ; 93] | 82% [75 ; 90] |

* Le laboratoire indique qu'il n'y aura pas de CSR pour l'analyse des 55 premiers patients inclus avec un suivi de 2 ans (données non demandées par l'EMA).

** Parmi les 164 patients, 29 (18%) ont poursuivi le traitement par larotrectinib après progression

*** Un patient pédiatrique (âgé de 6 mois à l'inclusion) atteint de fibrosarcome infantile localement avancé non résecable, devenu opérable après traitement par larotrectinib et avec réponse complète chirurgicale. Le patient a arrêté le larotrectinib suite à cette réponse complète et reste exempt de maladie à plus de 6 mois de suivi (en cours).

NE : non estimable

▀ Analyses en sous-groupes (hors SNC)

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées notamment en fonction de l'âge, de l'histologie ou de la localisation tumorale, du gène NTRK impliqué, du gène partenaire de fusion, du nombre de lignes de traitements systémiques antérieures (cf. Tableau).

Selon le RCP, étant donné la rareté du cancer avec fusion NTRK, un nombre limité de patients a été évalué pour certains types de tumeurs, entraînant une incertitude au niveau de l'estimation des pourcentages de réponse globale par type de tumeur. Le pourcentage de réponse globale dans l'analyse groupée peut ne pas refléter la réponse attendue dans un type de tumeur spécifique.

Au 30 juillet 2018, sur les 93 patients, 85 patients ont eu une caractérisation moléculaire élargie avant l'instauration du traitement par larotrectinib. Parmi ces 85 patients, le pourcentage de réponse globale a été de 58% chez les 48 patients qui avaient d'autres altérations génomiques en plus d'une fusion du gène NTRK, et de 84% chez 37 patients qui n'avaient aucune autre altération génomique. Ainsi, il existe des incertitudes, sur l'efficacité de VITRAKVI (larotrectinib) malgré la présence de la fusion, en raison de mutation de résistance ou de la présence d'autres mutations oncogéniques. Selon le RCP, l'éventuel effet de la présence d'une altération oncogénique concomitante en plus d'une fusion du gène NTRK sur l'efficacité de l'inhibition des protéines TRK n'est pas connu. Le

⁴³ page 156/232 NDA Multi-Disciplinary Review and Evaluation

⁴⁴ Table 14.3.4.3.2, Clinical summary of efficacy, Juillet 2018

laboratoire s'est engagé à fournir des données supplémentaires pour investiguer les mécanismes de résistance primaire et secondaire.

Tableau 11. Résultats des analyses en sous-groupes sur le pourcentage de réponse objective, selon le comité indépendant - Analyse groupée (hors SNC)

| Sous-groupes | au 30 juillet 2018 N=93 Réponse objective, n (pourcentage) [IC _{95%}] | au 15 juillet 2019 N=164 Réponse objective, n (pourcentage) [IC _{95%}] |
|---|---|--|
| Age | | |
| Pédiatrique (< 18 ans) | 23/28 (82%) [63 ; 94] | 50/55 (91%) [80% ; 97%] |
| Adulte (≥ 18 ans) | 44/65 (68%) [55 ; 79] | 69/109 (63%) [54% ; 72%] |
| Sexe | | |
| Hommes | 39/49 (80%) [66 ; 90] | 63/80 (79%) [68 ; 87] |
| Femmes | 28/44 (64%) [48 ; 78] | 56/84 (67%) [56 ; 77] |
| Histologie ou localisation tumorale | | |
| Sarcomes des tissus mous | 17/21 | 29/36 |
| Fibrosarcome infantile | 12 /13 | 31/32 |
| Cancer de la thyroïde | 7/10 | 15/27 |
| Tumeur des glandes salivaires | 15/17 | 18/21 |
| Cancer du poumon | 5/7 | 10/13 |
| Cancer colorectal | 2/6 | 3/8 |
| Mélanome | 3/7 | 3/7 |
| Cancer du sein | 0/1 | 3/5 |
| GIST | 4/4 | 4/4 |
| Cholangiocarcinome | 0/2 | 0/2 |
| Ostéosarcome | 1/2 | 1/2 |
| Cancer du pancréas | 0/1 | 0/2 |
| Cancer de l'appendice | 0/1 | 0/1 |
| Cancer de la prostate | - | 0/1 |
| Néphrome mésoblastique congénital | 1/1 | 1/1 |
| Foie | - | 0/1 |
| Inconnue | - | 1/1 |
| Gène <i>NTRK</i> impliqué dans la fusion | | |
| NTRK1 | 26/41 (63%) [47 ; 78] | 43/68 (63%) [51 ; 75] |
| NTRK2 | 1/3 | 2/4 |
| NTRK3 | 40/49 (82%) [68 ; 91] | 74/92 (80%) [71 ; 88] |
| Nombre de lignes de traitements systémiques antérieures reçues | | |
| Aucune | 17/21 (81%) [58 ; 95] | 31/36 (86%) [71 ; 95] |
| 1-2 | 30/46 (65%) [50 ; 79] | 53/84 (63%) - ND |
| ≥ 3 | 20/26 (77%) [56 ; 91] | 35/44 (80%) [65 ; 90] |
| Stade de la tumeur | | |
| Localement avancée | 14/16 (88%) [62 ; 98] | 37/42 (88%) [74 ; 96] |
| Métastatique | 53/77 (69%) [57 ; 79] | 82/122 (67%) [58 ; 75] |

Tableau 12. Résultats d'efficacité des analyses en sous-groupes au 15 juillet 2019, selon le comité indépendant - Analyse groupée (hors SNC)

| Localisation de tumeur primitive (N=164) | Réponse objective, n | Médiane de survie sans progression, mois | Médiane de survie globale, mois |
|--|----------------------|--|---------------------------------|
| Global | 119/164 (73%) | 33,4 mois | NE |
| Sarcomes des tissus mous | 29/36 | 29,4 | NE |
| Fibrosarcome infantile | 31/32 | NE | NE |
| Thyroïde | 15/27 | 34,5 | 27,8 |
| Glandes salivaires | 18/21 | NE | NE |
| Poumon | 10/13 | NE | NE |
| Colorectal | 3/8 | 6,4 | 36,5 |
| Mélanome | 3/7 | NE | NE |
| Sein | 3/5 | NE | NE |
| GIST | 4/4 | 19,3 | 44,4 |
| Cholangiocarcinome | 0/2 | 17,6 | 17,6 |
| Ostéosarcome | 1/2 | 7,4 | NE |
| Pancréas | 0/2 | 6,8 | 14,1 |
| Appendice | 0/1 | 3,5 | NE |
| Prostate | 0/1 | 1,8 | NE |
| Néphrome mésoblastique congénital | 1/1 | NE | NE |
| Foie | 0/1 | 1,1 | 1,1 |
| Inconnue | 1/1 | 10,9 | 12,0 |

NE : non estimable

7.1.3.2 Analyse groupée des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) avec évaluation par l'investigateur

Pour rappel, initialement, dans le cadre de la procédure de demande d'AMM, le laboratoire n'avait pas sollicité l'inclusion des tumeurs primitives du système nerveux central dans le libellé d'indication (cf. Rubrique 01 Contexte)⁴⁵. En effet, la capacité du larotrectinib à traverser la barrière hémato-encéphalique, n'était pas assurée au vu des données préliminaires chez les rats⁴⁶. Aussi, les tumeurs primitives du SNC n'étaient pas incluses dans le plan d'analyse statistique initial de l'analyse groupée et la présence d'une tumeur primitive ou métastase du système nerveux central instable constituait un critère de non-inclusion de l'étude de phase I LOXO-TRK-1400134.

Par la suite, à titre exploratoire, des analyses spécifiques pour les tumeurs primitives du système nerveux central ont été réalisées à partir des études NAVIGATE et SCOUT.

A ce jour, trois extractions de base ont été réalisées (cf. Tableau 12 ci-dessous). Aucune évaluation par le comité indépendant de revue des données n'est disponible pour ces analyses.

Tableau 13. Répartition des patients ayant une tumeur primitive du système nerveux central (SNC) et une fusion d'un gène NTRK (SNC) aux différentes dates d'extraction de base et avec évaluation par l'investigateur

| Date d'extraction de base | 30 juillet 2018* | 29 février 2019 | 15 juillet 2019** |
|--|------------------|-----------------|-------------------|
| Nombre de patients avec fusion d'un gène NTRK | | | |
| Nombre de patients retenus pour l'analyse groupée dont les patients issus des études : | 9 | 18 | 24 |
| - SCOUT | 5 | 11 | 17 |
| - NAVIGATE | 4 | 7 | 7 |

* analyse prise en compte par l'AMM en date du 19/09/2019 et décrite dans le RCP

** données fournies par le laboratoire sous forme de tableaux et de figures (pas de CSR prévu), elles seront soumises à l'EMA en mars 2020

⁴⁵ Les tumeurs primitives du SNC n'étaient pas incluses dans le libellé d'indication lors de la demande d'AMM déposée en août 2018, car l'indication proposée au début de la procédure d'AMM ne devait pas être plus large que l'indication du plan d'investigation pédiatrique (PIP) approuvé. Un deuxième PIP a ensuite été déposé à l'EMA en octobre 2018, couvrant le développement chez les patients pédiatriques atteints de tumeurs primitives du SNC.

⁴⁶ EMA, EPAR relative au VITRAKVI en date du 25 juillet 2019, page 109/196

A la date du 30 juillet 2018, les caractéristiques à l'inclusion des 9 patients ayant une tumeur primitive du SNC avec fusion du gène NTRK et évalués par l'investigateur étaient les suivantes : âge médian de 12 ans (compris entre : 2 et 79 ans) ; 6 patients de < 18 ans et 3 patients de ≥ 18 ans ; 8 patients caucasiens et 5 patients de sexe masculin ; score ECOG-PS 0-1 (8 patients) ou 2 (1 patient). L'histologie tumorale était un glioblastome pour 3 patients, un gliome pour 3, un astrocytome pour 1 et une histologie non spécifiée pour 2 patients.

Parmi les 9 patients, la réponse était évaluable par l'investigateur chez 8 patients. Une réponse partielle a été observée chez 1 patient. La durée du traitement était comprise entre 2,8 et 9,2 mois et le traitement était en cours chez 6 patients sur 9.

A la date du 15 juillet 2019, parmi les 24 patients, onze étaient de sexe masculin. L'âge médian des patients était de 8 ans (min-max : 1,3 - 79) avec 20 patients pédiatriques et 4 adultes. Le score ECOG était de 0 pour 15 patients, ECOG 1 pour 7 patients, ECOG 2 pour 1 patient et l'information n'est pas disponible pour 1 patient.

Cinq patients avaient une tumeur primitive du système nerveux central avec fusion d'un gène NTRK1, 16 pour le gène NTRK2 et 3 pour le gène NTRK3. L'histologie tumorale des tumeurs primitives du SNC des 24 patients était : 7 glioblastomes, 6 gliomes, 5 astrocytomes, 3 histologies non spécifiées, 1 tumeur glioneuronale, 1 tumeur neuronale et glio-neuronale mixte, 1 tumeur neuroectodermique primitive.

La Commission souligne que les histologies sont hétérogènes et que ces différents types histologiques ont des évolutions naturelles très variables.

Tous les patients avaient eu un traitement anticancéreux antérieur, 16/24 une chirurgie et près de la moitié une radiothérapie avant l'instauration du larotrectinib. Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieure (min-max : 0-6).

La durée médiane de traitement par VITRAKVI (larotrectinib) était de 5,5 mois.

Tableau 14. Résultats sur le pourcentage de réponse objective, selon la date d'analyse et selon l'investigateur - Analyse groupée chez les patients avec une tumeur primitive du système nerveux central

| | 30 juillet 2018 | 29 février 2019 | 15 juillet 2019 |
|--|-----------------|-----------------|--------------------------------|
| Nombre de patients : | | | |
| - ayant une tumeur primitive du SNC, mesurable à l'inclusion | 9 | 18 | |
| - et évaluable | 8 | 14 | 24 |
| Pourcentage de réponse objective | | | |
| Durée médiane de suivi | | | 10,1 mois |
| Pourcentage de réponse objective selon l'investigateur, n/N (%) | 1 | 5/14 | 5/24 |
| Meilleure réponse obtenue selon l'investigateur, n | | | |
| Réponse complète confirmée | | | 2/24 |
| Réponse complète non confirmée | 0 | 2/18 | |
| Réponse partielle confirmée | 1 | 3/18 | 3/24 |
| Réponse partielle non confirmée | | | 2/24 |
| Maladie stable ; dont maladie stable pendant ≥ 16 semaines | 6 | 9/18 6/18 | 15/24 10/24 |
| Maladie progressive | | 0/18 | 2/24 |
| Survie sans progression | | | |
| Durée médiane de suivi | ND | ND | 5,6 mois |
| Médiane de survie sans progression, mois, IC _{95%} | ND | ND | 11,0 mois [5,4 ; NE] |
| Survie globale | | | |
| Durée médiane de suivi | ND | ND | 6 mois |
| Médiane de survie globale, mois, IC _{95%} | ND | ND | NE [9,4 ; NE] |
| % de survie globale à 12 mois, IC _{95%} à 24 mois, IC _{95%} | ND | ND | 88% [65 ; 100] NE [NE ; NE] |

7.1.4 Autres données

Le laboratoire a fourni des comparaisons intra-individuelles (à la date d'extraction du 30 juillet 2018) afin de comparer la durée de la survie sans progression avec larotrectinib par rapport au délai avant progression obtenu avec le traitement précédent.

Cette analyse n'était pas précisée comme étant un critère de jugement dans les protocoles des études.

Compte tenu des nombreuses limites liées à cette approche (absence de comparaison inter-patients, recueil rétrospectif des données portant sur les lignes antérieures de traitement avec un biais d'attrition qui ne peut être exclu, biais de sélection dans la mesure où seuls les patients ayant progressé sous le traitement antérieur sont pris en compte et les patients qui n'ont pas progressé avec le traitement standard sont exclus⁴⁷), ces données post hoc ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de VITRAKVI par rapport à la prise en charge actuelle que ce soit à la même ligne de traitement que celle du larotrectinib ou à une ligne de traitement moins avancée.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans deux des trois études détaillées cet avis :

- en tant que critère de jugement exploratoire dans l'étude de phase I/II LOXO-TRK-15003 (SCOUT) à l'aide du questionnaire PedsQL 4.0 qui est un questionnaire de qualité de vie spécialisé pour les patients pédiatriques. Il est composé de 23 items répartis dans 4 domaines (physique, émotionnel, social et scolaire). Chaque item est noté de 0 (jamais) à 4 (presque toujours).

Dans cette étude, la douleur a été évaluée avec l'outil FACES qui permet d'évaluer la douleur des enfants âgés de 3 ans ou plus en comparant l'expression faciale de l'enfant à 6 dessins notés de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur maximale).

- en tant que critère de jugement secondaire (ajouté au protocole lors d'un amendement) dans l'étude de phase 2 LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) chez l'adulte et l'adolescent par les questionnaires EORTC-QLQ-C30 et PedsQL.

Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - quality of life questionnaire - C30) est un auto-questionnaire de 30 questions sur 3 échelles de score évaluant respectivement la qualité de vie globales, 5 domaines fonctionnels (capacité physique, capacité à travailler, état cognitive, état émotionnel et fonctionnement social) et 9 domaines symptomatiques (asthénie, nausées/vomissements, douleur, dyspnée, troubles du sommeil, perte d'appétit, constipation, diarrhée, impact financier de la maladie et du traitement).

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles issues d'analyses exploratoires sur un nombre limité de patients ne permettent pas de retenir une conclusion à valeur démonstrative sur l'évaluation de la qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Des données de tolérance sont décrites ci-après à deux dates d'extraction (30 juillet 2018 et 15 juillet 2019) chez des patients ayant une fusion d'un gène NTRK et recevant le larotrectinib à la dose recommandée de l'AMM, à savoir 100 mg 2 fois/jour chez l'adulte et 100 mg/m² 2 fois/jour chez l'enfant.

⁴⁷ Le biais de sélection concerne des patients qui étaient « exclus car sans progression », et non des patients « exclus en raison d'une date de progression inconnue ».

► Au 30 juillet 2018⁴⁸

A cette date d'extraction, la tolérance de VITRAKVI a été évaluée chez 125 patients (adultes et enfants) ayant un cancer avec fusion NTRK et recevant le larotrectinib à la dose recommandée de l'AMM, dans l'une des trois études : études LOXO-TRK-14001, NAVIGATE et SCOUT.

Les patients avaient un âge médian de 45 ans (compris entre 0,1 et 80) et était composée à 30% de patients pédiatriques. La durée médiane du traitement a été de 7,4 mois (compris entre 0,03 et 40,7) ; 69% des patients étaient toujours en cours de traitement. Seuls 8% des patients ont reçu le larotrectinib pendant plus de 24 mois. A noter que 8% des patients ont eu une réduction de dose et 35% au moins une interruption temporaire de traitement au cours du suivi, en raison de la survenue d'un événement indésirable.

La fréquence des événements indésirables de grades 3-4 a été de 42% (sévérité maximale de grade 3 pour 33% et de grade 4 pour 6%) et celle des événements indésirables graves a été de 26%. Chez 3% des patients, VITRAKVI a été définitivement arrêté en raison d'événements indésirables survenus sous traitement, qu'ils soient reliés ou non au médicament (un cas d'augmentation des ALAT, un cas d'augmentation des ASAT, un cas de perforation intestinale, un cas d'ictère et un cas d'occlusion de l'intestin grêle).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) avec VITRAKVI ont été, par ordre décroissant de fréquence : fatigue (32%), augmentation des ALAT (31%), sensations vertigineuses (30%), augmentation des ASAT (29%), constipation (29%), nausées (26%), anémie (24%) et vomissements (20%).

La majorité des effets indésirables était de grade 1 ou 2. Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 4 : diminution du taux de neutrophiles (1,6%) et augmentation des ALAT ($< 1\%$). Le grade le plus élevé observé pour les effets indésirables suivants était le grade 3 : anémie, augmentation du poids, fatigue, augmentation des ASAT, sensations vertigineuses, paresthésie, nausées, myalgie et diminution du taux de leucocytes. Tous les effets indésirables de grade 3 rapportés sont survenus chez moins de 5% des patients, à l'exception de l'anémie (7%).

Enfin, 4 patients (3%) sont décédés suite à un événement indésirable au cours du traitement (événement indésirable rapporté comme non relié au traitement). Il s'agissait d'une progression de la maladie (2 patients), d'une perforation intestinale (1 patient) et d'une occlusion de l'intestin grêle (1 patient).

Événements indésirables d'intérêt particulier

Effets neurologiques

La moitié des patients a eu au moins un événement indésirable neurologique. La fréquence des sensations vertigineuses a été de 30%, celle de la paresthésie 10% et celle des troubles de la marche 3%. La plupart événement indésirable neurologique a été de faible niveau de sévérité. Trois patients (2%) ont eu un événement indésirable de grade 3, il s'agissait de sensations vertigineuses ($< 1\%$) et d'une paresthésie (1,6%).

Les effets neurologiques ayant conduit à une modification de la dose comportaient des sensations vertigineuses (2%). Aucun de ces effets indésirables n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Par ailleurs, parmi 176 patients traités par VITRAKVI (larotrectinib) quelle que soit la posologie, des effets indésirables de grades 3 ont été signalés chez 6% et ceux de grade 4, chez moins de 2%. Une encéphalopathie, un œdème cérébral et un accident vasculaire cérébral de grade 4 ont été signalés chez un seul patient. Les effets indésirables de grade 3 comprenaient étourdissements, trouble de la démarche, paresthésie, dysarthrie, syncope, hémiparésie et perte de conscience (1% dans chacun des cas).

Augmentations des transaminases

Près de la moitié des patients ont eu une élévation des ALAT ou des ASAT au cours du traitement, majoritairement de grade 1, 7 cas de grade 3 et un cas de grade 4. La plupart des augmentations

⁴⁸ Ces données sont détaillées dans le RCP de VITRAKVI (larotrectinib).

de grade 3 ont été transitoires et sont apparues au cours du premier ou du deuxième mois de traitement. Elles ont ensuite régressé au grade 1 lors des mois 3-4.

Des augmentations des ALAT ont été observées :

- grade 1 : chez 26 patients (21%),
- grade 2 : chez 9 patients (7%).

Des augmentations des ASAT ont été observées :

- grade 1 : chez 28 patients (22%)
- grade 2 : chez 6 patients (5%).

Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'augmentations des ALAT et des ASAT de grade 3-4.

Chez les sujets âgés

Parmi les 125 patients traités par VITRAKVI (larotrectinib) à la posologie de l'AMM, 28 patients (22%) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 8 patients (6%) étaient âgés de 75 ans ou plus. Le profil de tolérance chez les patients âgés (≥ 65 ans) est cohérent avec celui des patients plus jeunes (< 65 ans). Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans ou plus : troubles de la marche (17% *versus* 3% chez les moins de 65 ans), et augmentation des phosphatases alcalines sanguines (4% *versus* 2%).

Chez l'enfant

Parmi les 125 patients traités par VITRAKVI (larotrectinib), 37 patients (30%) étaient âgés de 28 jours à 18 ans. Parmi ces 37 patients, 38% étaient âgés de 28 jours à < 2 ans ($n = 14$), 41% étaient âgés de 2 ans à < 12 ans ($n = 15$), et 22% étaient âgés de 12 ans à < 18 ans ($n = 8$).

Les effets indésirables ont été, pour la plupart, de grade 1 ou 2 en sévérité et se sont résolus sans modification de la dose ou interruption de VITRAKVI (larotrectinib).

Le profil de tolérance dans la population pédiatrique était cohérent avec celui de la population adulte dans la nature des effets indésirables rapportés.

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez les adultes : vomissements (35% *versus* 14% chez les adultes), diminution du taux de leucocytes (22% *versus* 9%), diminution du taux de neutrophiles (30% *versus* 7%), augmentation des phosphatases alcalines sanguines (14% *versus* 2%) et augmentation des transaminases (ALAT : 41% *versus* 27% et ASAT : 35% *versus* 26 %).

► Au 15 juillet 2019⁴⁹

A cette date, la tolérance de VITRAKVI (larotrectinib) a été évaluée chez 196 patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène NTRK (y compris les tumeurs primitives du SNC) et ayant reçu au moins une dose de VITRAKVI, telle que définie par l'AMM, dans l'une des trois études cliniques.

La population analysée avait un âge médian de 37,5 ans (âge compris entre 0,1 et 84 ans) et était composée à 37% de patients pédiatriques. La durée médiane du traitement dans cette population a été de 9,3 mois (durée comprise entre 0,1 et 51,6 mois).

Des événements indésirables (EI) de tous grades, survenus au cours du traitement, quelle que soit leur imputabilité à ce dernier, ont été observés chez 193 patients (98%). Au total, 27 (14%), 69 (35%), 73 (37%), 16 (8%) et 8 patients (4%) ont présenté respectivement des EI de grades 1, 2, 3, 4 et 5. Des événements indésirables graves (EIG) ont été observés chez 59 patients (30%).

Les EI les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : augmentation du taux des ALAT (32%), toux (31%), fatigue (30%), constipation (29%), diarrhée (28%), augmentation du taux des ASAT (27%), sensations vertigineuses (26%), fièvre (24%), anémie (23%), vomissements (23%), nausées (22 %). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 5 %) ont été : anémie (8%), neutropénie (8%), lymphocytopénie (5%).

⁴⁹ Données transmises par le laboratoire sous forme de tableaux pour cette date d'extraction. Ces données seront soumises à l'EMA en mars 2020.

Des événements indésirables de tous grades, liés au traitement, ont été observés chez 151 patients (77 %). Au total, 67 (34 %), 57 (29 %), 22 (11 %), 5 (3 %) et 0 patient (0 %) ont présenté respectivement des EI de grades 1, 2, 3, 4 et 5 t. Des EIG ont été observés chez 8 patients (4 %).

Chez 2 patients (1%), VITRAKVI (larotrectinib) a été définitivement arrêté en raison d'un EI lié au traitement. Il s'agissait d'une augmentation du taux des ALAT et des ASAT chez un patient et d'une neutropénie chez un autre.

Huit patients (4) ont eu un événement indésirable d'issue fatale, survenu au cours du traitement. Aucun n'était lié au traitement.

Analyse par âge

Des EI de tous grades, survenus au cours du traitement, quelle que soit leur imputabilité à ce dernier, ont été observés chez 122 patients adultes (99%) et 71 patients pédiatriques (97%).

Chez l'adulte, les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été les suivants : sensations vertigineuses (38%), fatigue (37%), constipation (33%), augmentation du taux des ALAT (31%), toux (30%), nausées (28%), anémie (27%), augmentation du taux des ASAT (26%), myalgie (26%), diarrhée (24%), oedème périphérique (23%), arthralgie (20%), dyspnée (20 %) et céphalées (20 %). Au total, les EI de grade 3-4, survenus au cours du traitement, quelle que soit leur imputabilité à ce dernier, ont été observés chez 59 patients adultes (48%), les plus fréquents ont été : anémie (10%), diminution du taux de lymphocytes (7%), sepsis (5%).

Dans la population pédiatrique, les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été : fièvre (45%), vomissements (38%), augmentation du taux des ALAT (34%), diarrhée (33%), toux (32%), augmentation du taux des ASAT (27%), neutropénie (27%), infection du tractus respiratoire supérieur (23%), constipation (22%) et rhinopharyngite (21%). Au total, les EI de grade 3-4, survenus au cours du traitement, quelle que soit leur imputabilité à ce dernier, ont été observés chez 37 patients pédiatriques (51%), le plus fréquent ($\geq 5\%$) a été la neutropénie (16%).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | - aucun |
| Risques importants potentiels | - Réactions neurologiques sévères - Affections hépatiques sévères liées au médicament - Infections sévères secondaires à une neutropénie - Trouble du développement neurologique chez les patients pédiatriques |
| Informations manquantes | - Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante - Tolérance à long terme |

07.4 Données d'utilisation : ATU de cohorte

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée par l'ANSM le 13 mars 2019 dans l'indication suivante :

« LAROTRECTINIB est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée ».

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé a recommandé de ne pas imposer d'algorithme pour la détection de la fusion NTRK et a demandé la mise en place d'un registre de suivi des patients bénéficiant du traitement (efficacité et tolérance).

Cette ATU de cohorte a effectivement débuté le 12 avril 2019 et est terminée depuis le 12 novembre 2019.

Sur cette période, une ATU a été accordée à 16 patients parmi lesquels 15 ont été traités. Lors de la demande d'accès au traitement, les 15 patients (8 femmes et 7 hommes) traités étaient âgés de 2 à 73 ans, avec un âge médian de 54 ans. Parmi eux, 3 étaient des enfants.

Parmi les 12 adultes, 10 étaient en bon état général (score ECOG de 0 ou 1). Les 3 enfants avaient un score de Lansky compris entre 80 et 100. Les patients avaient un cancer au stade métastatique dans 73,3% des cas. Avant l'instauration du larotrectinib, la totalité des patients avait reçu au moins un traitement médicamenteux (12 patients) et/ou avait eu une chirurgie (11 patients) et/ou une radiothérapie (5 patients) pour le traitement de leur tumeur. Le délai moyen entre le dernier traitement anticancéreux et la demande d'accès au traitement était de $9,18 \pm 11,47$ mois, avec une médiane de 4,1 mois.

Les localisations tumorales telles qu'elles ont été documentées dans les fiches de demande d'accès au traitement ont été les suivantes :

- 2 adénocarcinomes pulmonaires ;
- 1 myofibrome infantile ;
- 1 sarcome indifférencié à cellules fusiformes ;
- 1 cancer du poumon ;
- 1 carcinome pulmonaire indifférencié ;
- 1 cancer bronchique (NOS) ;
- 1 tumeur rhabdoïde et térétoïde atypique cérébrale (patient pédiatrique) ;
- 1 adénome parotidien gauche ;
- 1 carcinome à cellules acineuses de la parotide ;
- 1 astrocytome anaplasique ;
- 1 carcinome thyroïdien papillaire ;
- 1 cancer du côlon ;
- 1 carcinome épidermoïde pulmonaire ;
- 1 cancer de primitif inconnu (CUP syndrome) ;
- 1 glioblastome.

Les fusions du gène NTRK ont été identifiées pour la plupart des patients (73,3% - 11 patients) avec un test par séquençage de nouvelle génération (NGS), en complément ou non d'un test additionnel. Les autres tests utilisés ont été l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et le nanostring. Parmi les fusions du gène identifiées, 53,3% (8 patients) des fusions NTRK1, 13,3% (2 patients) étaient des fusions NTRK2 et 33,3% (5 patients) des fusions NTRK3.

Concernant l'efficacité

Le 6 décembre 2019, à la date de clôture des données, la réponse au traitement a été documentée dans les fiches de recueil pour 4 patients (myofibrome infantile, sarcome indifférencié à cellules fusiformes, cancer du poumon, adénome pléomorphe gauche des glandes salivaires). La réponse a été partielle pour 3 patients et la maladie a progressé pour 1 patient.

Concernant la tolérance

Un total de 3 cas graves a été rapporté chez 3 patients et ont été en lien avec :

- 2 événements indésirables concernant une interruption définitive du traitement chez 2 patients, suite à une progression de la maladie (un cas de progression n'a pas été documenté par le biais d'une fiche de recueil, et, de fait, n'est pas mentionné dans le chapitre précédent).
- 2 effets indésirables concernant une cytololyse hépatique de grade 1 puis 2 chez 1 patient, ayant conduit à une réduction de la dose.

Aucun des 3 cas n'a été reporté avec une issue fatale.

A noter que deux études observationnelles, multicentriques, rétro-/prospectives ont été mises en place avec le soutien de Bayer HealthCare pour collecter des informations relatives aux patients ayant débuté un traitement par le larotrectinib durant la période comprise entre la mise en place de l'ATU et la disponibilité de VITRAKVI sur le marché (période ATU et post-ATU), cf. Chapitre 07.6 Programme d'études.

07.5 Programme d'études

▸ Etudes engagées dans le cadre de l'AMM conditionnelle de VITRAKVI

| Nom de l'étude | Nature des nouvelles données attendues | Date de disponibilité |
|---------------------------------|--|-----------------------|
| Etude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE) | Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude. | 31 juin 2024 |
| Etude LOXO-TRK-15003 (SCOUT) | Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude, y compris les résultats du suivi à 5 ans. | 31 mars 2027 |
| Etude LOXO-TRK-15003 (SCOUT) | Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans. | 30 septembre 2021 |

▸ Etudes de pharmacovigilance requises par l'AMM

| Nom de l'étude | Nature des données attendues | Disponibilité des données |
|--|------------------------------|---|
| ON-TRK (PrOspective Non-interventional study in patients with locally advanced or metastatic TRK fusion cancer treated with larotrectinib) | | |
| <p>Etude de sécurité post-autorisation (PASS, Post Authorization Safety Study), dont le but est de décrire, en conditions réelles d'utilisation, la tolérance et l'efficacité du larotrectinib chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer avec fusion d'un gène <i>NTRK</i> localement avancé ou métastatique pour lesquels une décision de traiter par le larotrectinib a été prise avant leur inclusion.</p> <p>L'objectif principal est de décrire la tolérance du larotrectinib chez ces patients, dont l'incidence de tous les événements indésirables survenus pendant le traitement.</p> <p>Les objectifs secondaires sont de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité du larotrectinib, dont le pourcentage de réponse objective, le pourcentage de contrôle de la maladie, la durée de la réponse, le délai de réponse, la survie sans progression et la survie globale à l'aide d'une évaluation basée sur l'investigateur ; - les schémas de traitement par le larotrectinib, dont les doses réelles, la durée du traitement ... ; - l'efficacité du larotrectinib dans des sous-groupes de patients, notamment selon l'âge, le gène <i>NTRK</i> impliqué dans la fusion, le gène partenaire, la méthodologie du test de détection de la fusion, le pays/région, les traitements antérieurs et/ou les autres caractéristiques de base du patient ; - les effets à long terme du larotrectinib sur la croissance, les résultats neurologiques, la croissance et le développement sexuel dans la cohorte pédiatrique. | | <p>Q2 2025 (à l'exclusion des patients pédiatriques)</p> <p>Q2 2025 (hors population pédiatrique)</p> <p>Q2 2028 (population pédiatrique)</p> |
| Registre de patients réalisé dans le cadre du réseau européen de référence (ERN, European Reference Network) dédié aux cancers à tumeurs solides de l'adulte (EURACAN, European RARE CANcers) | | |
| Collecter les données génomiques, cliniques et de tolérance des patients inclus. | | Rapports annuels |
| <p>Dans le cadre de son soutien au registre EURACAN des cancers rares solides de l'adulte (http://euracan.ern-net.eu/), Bayer recevra un résumé annuel des résultats (efficacité et sécurité). L'envoi annuel du résumé des résultats du registre EURACAN à l'EMA est une des mesures du plan de gestion de risques de l'AMM de VITRAKVI (Version 1.0).</p> <p>Ce registre est coordonné par le Centre Léon Bérard et comprend actuellement 66 sites en Europe (SIRIC-OSIRIS: https://en.e-cancer.fr/OSIRIS-a-national-data-sata-sharing-project). L'objectif est d'inclure au moins 75% des patients traités dans un centre du réseau EURACAN.</p> | | |

► Deux études observationnelles en France (avant la mise sur le marché)

Deux études observationnelles, multicentriques, rétro-/prospectives ont été mises en place avec le soutien de Bayer HealthCare pour collecter des informations relatives aux patients ayant débuté un traitement par le larotrectinib durant la période comprise entre la mise en place de l'ATU et la disponibilité de VITRAKVI sur le marché (période ATU et post-ATU) :

- concernant les patients adultes⁵⁰ : environ 25 patients devraient être inclus (20 centres) sur une période de 10 mois environ. L'étude devrait se terminer en décembre 2023 et le rapport final être disponible en décembre 2024.
- concernant les patients pédiatriques⁵¹ : cette étude s'intègre dans le projet SACHA ("*Secured Access to innovative medicines for Children with cAnceR*") - dont le promoteur est l'Institut Gustave Roussy - visant à sécuriser l'accès aux molécules innovantes pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique. Environ 10 patients devraient être inclus (31 centres) sur une période de 10 mois environ. L'étude devrait se terminer en janvier 2023 et le rapport final être disponible en décembre 2023.

L'objectif principal de ces études est de documenter l'efficacité et la tolérance du larotrectinib administré, avant sa mise sur le marché, chez des patients adultes ou pédiatriques. Les objectifs secondaires comprennent une description des techniques diagnostiques utilisées dans les centres, en fonction de la nature de la tumeur, l'histoire de la maladie, y compris les traitements antérieurs (nature, durée, et raisons d'arrêt), et des caractéristiques clinico-pathologiques de ces patients au moment de l'instauration du traitement par le larotrectinib. Des informations sur la durée du traitement par le larotrectinib, d'éventuelles modifications de posologie, seront également colligées. Enfin, ces études prévoient la réalisation d'analyses moléculaires dans le cas où du matériel tumoral serait disponible, afin d'étudier notamment l'existence de mutations associées qui pourraient expliquer une résistance thérapeutique.

► Autres études

Diverses études sont référencées sur le site clinicaltrials.gov. Une étude non comparative académique est prévue en Amérique dans le fibrosarcome infantile en traitement de première ligne.

07.6 Résumé & discussion

Cette évaluation concerne la demande de remboursement pour la spécialité VITRAKVI (larotrectinib) qui a obtenu une AMM conditionnelle en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide ayant 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
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

L'AMM conditionnelle validée pour VITRAKVI (larotrectinib) correspond globalement à une indication de dernière ligne, bien que le traitement de première intention soit également inclus pour les tumeurs pour lesquelles un traitement standard de première ligne ne serait pas disponible ou si les traitements, bien que recommandés, n'apporteraient pas d'avantage clinique documenté et une quantité d'effet appropriée ou un profil de tolérance jugé acceptable.

► Efficacité

A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni les données issues de 3 études de preuve de concept, non comparatives dont 2 sont toujours en cours d'inclusion :

⁵⁰ A retro-/prospective, non-interventional, cohort study in adult patients with locally advanced or metastatic tumors with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion, treated with larotrectinib

⁵¹ A retro-/prospective, non-interventional, cohort study in pediatric patients with locally advanced or metastatic tumors with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion, treated with larotrectinib

- deux études réalisées chez des patients ayant ou non une fusion du gène NTRK
 - étude de phase I LOXO-TRK-1400134 réalisée chez 75 adultes dont 12 avec fusion NTRK (au 15 juillet 2019) et destinée à caractériser la tolérance et la posologie
 - étude de phase I/II LOXO-TRK-15003 ou SCOUT en pédiatrie,
- une étude de phase II « basket » LOXO-TRK-15002 ou NAVIGATE réalisée chez l'adulte et l'adolescent ayant une tumeur solide avec une fusion du gène NTRK (9 cohortes).

En complément des données fournies pour chacune des trois études, le laboratoire a transmis des analyses post hoc regroupant des données de ces études (avec notamment une actualisation en date de juillet 2019 qui sera soumise à l'EMA en mars 2020). Le recul des données issues de l'ATU de cohorte qui a permis de traiter 15 patients (dont 3 enfants) est trop court pour documenter l'efficacité et la tolérance.

Aucune étude comparative randomisée ou avec contrôle externe (prévu a priori) n'a été fournie par le laboratoire.

Etude de phase I/II non comparative (LOXO-TRK-15003 ou SCOUT) réalisée en pédiatrie avec inclusion de nouveau-nés, enfants et jeunes adultes < 21 ans (en médiane 3,5 ans) ayant une tumeur solide avec ou sans fusion du gène NTRK (en cours d'inclusion - analyse finale attendue en 2027).

A l'analyse intermédiaire la plus récente, en date du 15 juillet 2019, 88 patients ayant une tumeur solide ont été inclus dont 79 avec fusion d'un gène NTRK (50 dans la phase II parmi les 120 prévus au protocole). Seule l'évaluation par l'investigateur est disponible alors que le protocole prévoit une analyse centralisée.

Les tumeurs primitives ont été principalement des fibrosarcomes infantiles (N=34), d'autres sarcomes des tissus mous (N=21) et des tumeurs primitives du système nerveux central (22 dont 5 de bas grade, 12 de haut grade et 5 non renseignées). Au niveau moléculaire, les tumeurs avaient principalement une fusion du gène NTRK1 (32%) ou NTRK3 (51%). La maladie était majoritairement au stade localement avancé (44%) suivi par le stade métastatique (30% des cas). Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur (15% n'ont reçu aucune thérapie antérieure : ni chirurgie, ni radiothérapie, ni traitement systémique).

Dans le sous-groupe des patients sans fusion d'un gène NTRK (N=9) ayant un âge médian de 13,8 ans, selon l'évaluation réalisée par l'investigateur, aucun patient n'a répondu au traitement, un patient avait une maladie stable³³, 7 une progression et un non évaluable.

Dans le sous-groupe des 79 patients avec fusion d'un gène NTRK, selon l'évaluation par l'investigateur et avec une durée médiane de suivi de 10,1 mois :

- 21 patients (27%) ont eu une réponse complète confirmée (dont un patient avec une réponse complète chirurgicale), 33 (42%) une réponse partielle confirmée (et 4 réponses partielles en attente de confirmation). Cinq parmi les patients ayant obtenu une réponse partielle ont bénéficié secondairement d'une chirurgie et ont été censurés. La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte.
- 19 patients (24%) ont eu une maladie stable³³ et 2 (3%) une progression.

Avec un suivi médian d'environ un an, les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes.

A la différence du libellé d'AMM, les critères d'inclusion pour les fibrosarcomes infantiles permettent l'inclusion dès le diagnostic sans considération de l'éligibilité à la chimiothérapie de référence de type vincristine - actinomycine (8 patients). Les données exploratoires dans cette étude semblent très encourageantes tout particulièrement dans le sous-groupe des fibrosarcomes infantiles (N=34) et dans une moindre mesure dans celui des autres sarcomes des tissus mous (N=21). En raison notamment des faibles effectifs, de la courte durée de suivi dans cette étude en cours d'inclusion et en l'absence de comparaison formalisée, ces résultats restent à confirmer dans une étude de meilleur niveau de preuve.

Etude de phase II « basket » non comparative (LOXO-TRK-15002 ou NAVIGATE) réalisée chez l'adulte et l'adolescent (en médiane 55,5 ans) ayant une tumeur solide avec une fusion du gène NTRK (9 cohortes en cours d'inclusion - analyse finale attendue en 2024).

A l'analyse intermédiaire en date du 15 juillet 2019, 116 patients ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK ont été inclus parmi les 176 prévus au protocole. Seule l'évaluation par l'investigateur est disponible alors que le protocole prévoit une analyse centralisée.

Au niveau moléculaire, les tumeurs avaient principalement une fusion du gène NTRK1 (44%) ou NTRK3 (48,3%). La maladie était au stade métastatique chez 86,2% des patients. Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur.

L'analyse intermédiaire a porté sur 110 patients parmi les 116 inclus : 66,4% (73/110) ont obtenu une réponse dont 12 une réponse complète (10,7%) selon l'évaluation de l'investigateur. Selon les cohortes de faibles effectifs, le pourcentage de réponse objective suggéré serait compris entre 14,3% (SNC) et 88,9% (cancer des glandes salivaires). Dans les cohortes du cancer bronchique non à petites cellules (N=13), de la thyroïde (N=23) et du sarcome (N=20), environ 3 patients sur 4 ont obtenu une réponse objective. Dans les cohortes du cancer colorectal (N=8), biliaire (N=2) et autre (N=21), un patient sur deux a eu une réponse objective.

La médiane de survie sans progression a été variable selon les cohortes ou non atteinte pour le cancer bronchique non à petites cellules et le sarcome. A l'exception du cancer de la thyroïde (N=23) et du cancer des glandes salivaires (N=19) dont la médiane de survie sans progression serait autour de 25 mois, dans les autres cohortes, la médiane a été approximativement autour de 5 mois.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans chacune des cohortes à l'exception de celles concernant le cancer de la thyroïde (N=23, 28 mois), le cancer colorectal (N=8, 36 mois) et le cancer biliaire (N=2, 18 mois).

Il convient de souligner que les critères d'inclusion de l'étude NAVIGATE ne sont pas restrictifs :

- une progression sous traitement antérieur n'était pas requise (contrairement aux autres études) : l'inclusion de patients dès la première ligne de traitement selon l'histologie concernée était donc possible. Plus d'un quart des patients n'avait pas été prétraité par des anticancéreux systémiques ;
- les antécédents de traitement requis au protocole de l'étude parmi les critères d'inclusion ne garantissent pas que les patients aient épuisé l'arsenal thérapeutique. En effet, l'inclusion des patients était permise s'ils avaient été prétraités par un traitement standard approprié à l'histologie ou à la localisation tumorale et au stade de la maladie, ou bien lorsqu'il n'existait pas de traitement approprié disponible, en ce sens que le traitement ne serait qu'à visée palliative ou que l'investigateur estime que les traitements standards disponibles seraient un choix de traitement inférieur à une participation à l'essai clinique.

La portée des résultats de l'étude « basket » de phase II NAVIGATE est discutable au regard des réserves méthodologiques suivantes :

▪ **Absence de comparaison (directe ou avec contrôle externe)**

Aucune étude comparative (a minima versus les soins de support) n'a été réalisée avant l'obtention de l'AMM. Les études mono-bras sont intrinsèquement inadaptées pour démontrer le bénéfice d'un nouveau traitement car il est impossible de déduire ce bénéfice à partir d'une valeur sous traitement sans connaître ce qu'elle aurait été en l'absence du nouveau traitement⁵².

La Commission souligne qu'une étude « basket » ne s'oppose pas, par principe, à l'intégration de groupes contrôles adaptés à la localisation tumorale. Pour illustrer la faisabilité d'une étude comparative sans considérer la localisation tumorale, la Commission cite, à titre d'exemple, que dans l'étude de phase II SHIVA, réalisée à partir de 2012, les patients ont été randomisés entre diverses thérapies ciblées choisies selon le profil moléculaire de la tumeur et un traitement au choix de l'investigateur chez des patients ayant des tumeurs solides réfractaires au traitement standard⁵³.

⁵² Cucherat M, et al. Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations. *Thérapies* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.12.002>

⁵³ Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial, *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324-34

A défaut d'une étude randomisée, une étude avec contrôle externe de bonne qualité méthodologique est manquante⁵².

L'absence de comparaison directe est ici d'autant moins justifiée qu'environ un quart des patients inclus n'avaient pas été prétraités par des anticancéreux systémiques.

▪ **Valeur pronostique de la fusion NTRK non connue**

La Commission regrette que la valeur pronostique de la présence d'une fusion NTRK1, 2 ou 3, dans l'ensemble des cancers solides, ne soit pas documentée. En l'absence de telles données, le fait que les tumeurs avec fusion NTRK puissent éventuellement être associées à un meilleur pronostic que les tumeurs sans fusion NTRK ne peut être exclu. Si tel était le cas, il serait possible que les alternatives considérées comme non satisfaisantes aient des performances plus importantes qu'attendues. Dans les situations où la valeur pronostique d'une altération moléculaire n'est pas connue, des données comparatives sont particulièrement nécessaires.

▪ **Hypothèse biologique non validée en amont**

En préalable de la démonstration de l'intérêt thérapeutique dans un essai « basket », la Commission souligne qu'une première hypothèse sous-jacente devrait être vérifiée en amont, à savoir que le bénéfice clinique observé est en relation avec un mécanisme commun entre tous les cancers (ici une fusion NTRK1, 2 ou 3) quel que soit l'organe à partir duquel le cancer s'est développé.

▪ **Intensité du bénéfice non homogène quel que soit l'organe**

La Commission rappelle que la deuxième hypothèse sous-jacente nécessaire dans le cadre des essais « basket » est que l'intensité du bénéfice soit identique quel que soit l'organe à partir duquel le cancer s'est développé. En l'état actuel du dossier, les données disponibles sont insuffisantes pour considérer que l'homogénéité du bénéfice clinique du larotrectinib soit établie sur le pourcentage de réponse. La quantification précise du pourcentage de réponse pour chacune des cohortes n'est pas possible en raison d'effectifs limités et déséquilibrés : sur 9 cohortes, seules 2 ont comporté plus de 20 patients et 4 cohortes en ont inclus moins de 10. Le nombre de répondeurs est très variable d'une localisation tumorale à l'autre allant de 1 répondeur sur 7 patients dans la cohorte SNC à 16 sur 18 dans le cancer des glandes salivaires.

A noter que la médiane de survie globale n'est pas évaluable dans 6 des 9 cohortes.

Au total, tenant compte de l'ensemble de ces éléments, l'étude de phase II « basket » présentée ne répond pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de VITRAKVI quelle que soit la tumeur ayant une fusion NTRK.

Analyses groupées à visée exploratoire chez l'adulte et chez l'enfant

Analyse groupée post hoc des 3 études (hors SNC) - évaluation par un comité indépendant

Les données disponibles portent sur une population hétérogène de patients adultes et pédiatriques ayant une tumeur solide avec une fusion d'un gène NTRK (N=164 au 15 juillet 2019) avec :

- environ deux tiers d'adultes (66%) et un tiers d'enfants ;
- des effectifs limités, parmi les 18 tumeurs représentées, 5 ont concerné plus de 20 patients : sarcomes des tissus mous (N=36), fibrosarcome infantile (N=32), thyroïde (N=27), tumeurs primitives du système nerveux central (N=24) et glandes salivaires (N=21) ;
- 41% des patients avaient une fusion du gène NTRK1, 2% du gène NTRK2 et 56% du gène NTRK3 ;
- un stade localement avancé dans un quart des cas (26%) et métastatique dans les trois autres quarts (74%) ;
- 23% des patients n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur, en médiane, les patients ont reçu une ligne de traitement systémique antérieur ;
- tous les patients inclus au stade avancé n'étaient pas en échec thérapeutique : lors du précédent traitement systémique, la meilleure réponse obtenue était une réponse complète pour 2% (3/164) des patients, une réponse partielle pour 5% (9/164), une maladie stable³³ pour 24% (40/164), une progression pour 13% (22/164) et le statut de réponse était soit non documenté, soit non évaluable pour 55% (99/164) des patients.

Les résultats suggérés dans l'analyse groupée post-hoc, au 15 juillet 2019, avec un court recul (environ 15 mois) sont les suivants :

- le pourcentage de réponse objective, évaluée par un comité indépendant, a été de 73% (119/164) IC_{95%} [65 ; 79] dont 19% de réponse complète, un suivi médian de 15,7 mois. Dans la sous-population pour laquelle on dispose d'une médiane de suivi de 28,2 mois, le pourcentage a été du même ordre : 75% (41/55) IC_{95%} [61 ; 85]. Le pourcentage de réponse objective a été de 63% (69/109) chez l'adulte et de 91% (50/55) en pédiatrie ;
- la médiane de survie sans progression a été de 33,4 mois IC_{95%} [19,3 ; NE], avec un suivi médian de 14 mois ;
- la médiane de survie globale a été non atteinte, avec un suivi médian de 15,8 mois IC_{95%} [44,4 ; NE].

Analyse groupée post hoc de 2 études (NAVIGATE et SCOUT) pour les tumeurs du SNC - évaluation par l'investigateur

L'âge médian des 24 patients était de 8 ans avec 20 patients pédiatriques et 4 adultes. Les patients étaient en bon état général. Cinq patients avaient une tumeur primitive du système nerveux central avec fusion d'un gène NTRK1, 16 pour le gène NTRK2 et 3 pour le gène NTRK3. Cette analyse a regroupé des tumeurs du SNC de pronostics variables : 7 glioblastomes, 6 gliomes, 5 astrocytomes, 3 histologies non spécifiées, 1 tumeur glioneuronale, 1 tumeur neuronale et glio-neuronale mixte, 1 tumeur neuroectodermique primitive. Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieure.

Au 15 juillet 2019, avec un suivi médian de 10,1 mois, 5 patients parmi les 24 ont obtenu une réponse objective selon l'investigateur dont 2 une réponse complète confirmée. Avec un suivi médian très court, d'environ 6 mois, la médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois IC_{95%} [5,4 ; NE] et la médiane de survie globale était non atteinte.

Au total, ces analyses groupées n'apportent que peu d'informations supplémentaires par rapport aux données des études à partir desquelles elles ont été réalisées. L'interprétation des résultats est entachée des faiblesses méthodologiques des études compte tenu notamment :

- du caractère post hoc : aucune des analyses groupées n'était pas prévue a priori lors de l'élaboration des protocoles de chacune des 3 études ;
- de l'absence de comparaison formalisée afin de déterminer l'intérêt clinique du larotrectinib par rapport à la prise en charge actuelle. La Commission souligne que la démonstration dans une indication multi organes avec un biomarqueur ne justifie pas d'une méthodologie dégradée, notamment sans comparaison et que la rareté de la fusion (ou de la tumeur) ne doit pas prévaloir sur le niveau de preuve des données ;
- de l'hétérogénéité des populations adultes et pédiatriques, des situations cliniques en termes de traitement antérieur et de localisations ;
- de l'incertitude sur l'estimation des pourcentages de réponse dans les sous-groupes selon la localisation tumorale. En effet, le pourcentage de réponse objective dans l'ensemble de l'analyse groupée hors SNC ne permet pas de quantifier avec précision le pourcentage de répondeurs pour chacun des types de cancers en raison d'effectifs limités et déséquilibrés (17 sous-groupes comportant de 1 à 36 patients selon la tumeur avec une variabilité des réponses observées). Pour certaines localisations notamment digestives (cholangiocarcinome, cancer du pancréas, de l'appendice, de la prostate), très peu de patients ont été inclus (un ou deux patients) et aucune réponse n'a été observée.
- de la complexité à interpréter la médiane de survie globale du fait des évolutions naturelles très variables et d'une forte variabilité de la survie globale selon les localisations tumorales et au sein même de certaines localisations telles que les tumeurs du SNC avec des survies pouvant aller de quelques semaines pour les glioblastomes à plusieurs années pour des tumeurs moins agressives ;
- de l'extrapolation non assurée des données disponibles à tout patient avec une fusion du gène NTRK 1, NTRK 2 ou NTRK3 ;
- de la transposabilité questionnable des résultats du fait :

- des effectifs restreints pour chaque localisation tumorale et de la faible représentativité de certains types tumoraux, en particulier pour des tumeurs fréquentes (ex : poumon, sein, colon) ;
- de l'hétérogénéité des situations cliniques en raison de critères d'inclusion larges permettant l'inclusion dès la 1^{ère} ligne de traitement jusqu'au traitement de recours selon les localisations tumorales ;
- des méthodes de diagnostic de la fusion des gènes NTRK en cours de validation et de standardisation.

► Tolérance

Au 15 juillet 2019, parmi les 196 patients ayant une tumeur solide ayant une fusion d'un gène NTRK et ayant reçu au moins une dose de VITRAKVI (larotrectinib) à la posologie validée par l'AMM, dans l'une des trois études cliniques, la fréquence des événements indésirables de grades 3-4 a été de 45% (89/196) et celle des événements indésirables graves de 30% (59/196). VITRAKVI a été définitivement arrêté en raison d'événements indésirables chez 1% des patients.

Les risques importants potentiels sont des réactions neurologiques sévères, des affections hépatiques sévères liées au médicament, des infections sévères secondaires à une neutropénie et un trouble du développement neurologique chez les patients pédiatriques. La tolérance à moyen et long terme n'est pas connue, en particulier dans la population pédiatrique.

La nature des effets indésirables rapportés dans la population pédiatrique a été cohérente avec la population adulte.

► Autres éléments de discussion

L'interaction marqueur/traitement selon les divers types de tissus n'a pas été évaluée de façon prospective. Il n'est pas exclu que des mécanismes d'échappement spécifiques à un tissu donné (par exemple court-circuit par des voies métaboliques alternes) puissent exister ou apparaître pour les fusions NTRK⁵⁴. C'est notamment dans ce contexte qu'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été envisagée. Des données complémentaires ont été demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (cf. paragraphe 07.6 Programme d'études), pour confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie, étudier les mécanismes de résistance, la toxicité à long terme et les effets sur le développement en pédiatrie, en particulier le développement neurologique et confirmer la dose recommandée en pédiatrie.

Aucune étude comparative n'est prévue dans le plan de développement du VITRAKVI (larotrectinib). Aucune donnée n'est disponible concernant la durée optimale de traitement, en particulier en pédiatrie.

► Conclusion

Au total, l'ensemble des données soumises ne permet pas de valider que le larotrectinib, en ciblant les fusions NTRK, est efficace indépendamment du site tumoral. Dans le contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue, compte tenu des données de faible niveau de preuve et des limites en termes d'extrapolation des résultats à l'ensemble des tumeurs solides avec fusion NTRK et ce, malgré le profil de tolérance satisfaisant à court terme, un impact de VITRAKVI (larotrectinib) sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie n'est pas démontré dans l'indication globale de l'AMM. Néanmoins, au regard de la rareté et des spécificités pédiatriques, en particulier dans le fibrosarcome infantile pour lequel la recherche de la fusion fait partie intégrante du diagnostic ($\geq 80\%$), et au regard des pourcentages de réponse objective élevés bien qu'issus d'une étude préliminaire (faible nombre de patients dans une étude de phase I/II, faible recul, absence de donnée de comparaison, etc), la Commission considère que VITRAKVI pourrait apporter une réponse partielle dans l'attente de données complémentaires.

Dans les autres situations, en l'état actuel du dossier, VITRAKVI (larotrectinib) n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert ou non couvert selon la situation. Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues au niveau de l'EMA (cf. 07.6 programme d'études) et des données complémentaires sont demandées par la Commission (cf. 010. Recommandations de la Commission).

⁵⁴ EPAR VITRAKVI page 193/196

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 et la fréquence est élevée (> 80%) pour certains cancers rares, par exemple chez l'adulte le cancer des glandes salivaires de sous-type MASC - Mammary Analogue Secretary 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 et l'Assurance maladie finance la recherche de la fusion uniquement par IHC, mais pas par NGS ni par RT-PCR. Les plateformes de biologie moléculaire des CHU et CLCC le font à la demande. Dans certaines tumeurs rares, la détection de cette anomalie fait partie intégrante du diagnostic, notamment pour le fibrosarcome infantile.

Selon les recommandations NCCN, VITRAKVI (larotrectinib) a une place variable chez l'adulte allant de : utile dans certaines circonstances (ex : mélanome, cancer du pancréas), option thérapeutique ou traitement préféré (thyroïde anaplasique métastatique), selon les cancers avancés considérés.

A titre d'exemples, une place est décrite chez l'adulte :

- dès la 1^{ère} ligne : comme traitement du cancer des glandes salivaires récidivant, des sarcomes des tissus mous avec des histologies non spécifiques, du CBNPC, du cancer de la thyroïde anaplasique métastatique et également comme option pour les cancers de la thyroïde de types folliculaire, papillaire et à cellules de Hürthle, à un stade localement récurrent, avancé et/ou métastatique, ne se prêtant pas à un traitement à l'iode radioactif ;
- en 2^{ème} ligne : dans le cancer du côlon, du mélanome cutané, du pancréas, du CBNPC, du carcinome hépatocellulaire etc.

Ces recommandations ne limitent pas la place de VITRAKVI (larotrectinib) aux situations d'impasse thérapeutique.

Chez l'enfant, aucune recommandation dédiée aux tumeurs pédiatriques avec fusions NTRK n'est disponible.

A la demande de la HAS, l'INCa a transmis un rapport notamment sur la place que les inhibiteurs de NTRK (dont larotrectinib) pourraient avoir dans la stratégie thérapeutique des cancers concernés par une fusion du gène NTRK.

Pour les cancers de l'adulte avec fusion NTRK, l'INCa a endossé les éléments de stratégie thérapeutique faisant consensus entre les recommandations de bonne pratique du NCCN et les retours des parties intéressées⁵⁵.

Pour la pédiatrie, l'INCa considère qu'il existe clairement une place pour les inhibiteurs des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) dans certaines tumeurs solides avec fusion NTRK de l'enfant, en particulier les fibrosarcomes infantiles et les gliomes de haut grade de l'enfant.

Place de VITRAKVI (larotrectinib) dans la stratégie thérapeutique :

En pédiatrie, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, est une option de traitement pour les stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion NTRK.

Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase I/II et d'après les experts, VITRAKVI (larotrectinib) pourrait avoir une place limitée dans la prise en charge pédiatrique :

- **des fibrosarcomes infantiles avec fusion NTRK en cas d'échec de la chimiothérapie par vincristine-actinomycine, traitement de référence depuis plusieurs décennies et**

⁵⁵ Les parties intéressées auditionnées par l'INCa ont été : la Société Française du Cancer (SFC), la Société française de lutte contre les cancers de l'enfant et de l'adolescent (SFCE), le réseau des Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDITs), ainsi que 7 réseaux de cancers solides rares.

- d'impossibilité de chirurgie non mutilante, pour éviter l'exposition à une chimiothérapie intense, et pour les exceptionnelles formes métastatiques réfractaires ou en rechute ;
- des autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion NTRK en cas d'échec des traitements standards, pour les tumeurs réfractaires ou en rechute.

Il convient d'indiquer que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par VITRAKVI (larotrectinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne 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).

La Commission préconise que le choix de traitement se fasse dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin d'encadrer la place restreinte de VITRAKVI (larotrectinib) dans la stratégie thérapeutique.

Dans les autres situations incluses dans le périmètre large de l'AMM et au regard des données disponibles fondées sur 3 études de preuve de concept de phase I, I/II et II non comparatives qui sont insuffisantes pour soutenir l'intérêt clinique de VITRAKVI (larotrectinib) et ce, dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, malgré le besoin médical pouvant être non couvert notamment en situation de recours.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 En pédiatrie

► Les tumeurs solides, toutes localisations confondues, au stade localement avancé ou métastatique engagent le pronostic vital avec une variabilité selon la localisation et l'histologie. L'histoire naturelle des cancers solides avec fusion NTRK n'est pas caractérisée et la valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK des cancers solides n'est pas connue en pratique clinique. En cas de résection chirurgicale entraînant une morbidité sévère, la qualité de vie des patients est affectée de façon importante. La fréquence de la fusion NTRK est très variable selon la localisation tumorale, elle est particulièrement élevée pour le fibrosarcome infantile ($\geq 80\%$).

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de VITRAKVI (larotrectinib) en pédiatrie est mal établi en raison de la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme (étude de phase I/II non comparative, faible effectif, données d'efficacité parcellaires, du peu de recul en termes d'efficacité et de tolérance) et en l'absence de données de comparaison à minima avec un contrôle externe prévu a priori (cf. Rubrique 07.6 Résumé et Discussion). Néanmoins, les données exploratoires de cette étude portent principalement sur 3 types de tumeurs dont le fibrosarcome infantile et les sarcomes des tissus mous pour lesquels des pourcentages élevés de réponse ont été suggérés avec toutefois des effectifs limités et un faible recul.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM avec ciblage de la fusion du gène NTRK. Dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes des tissus mous, plusieurs lignes de chimiothérapies peuvent être proposées. Lorsque toutes les options disponibles ont été épuisées, il n'existe plus d'alternative hormis les soins de support.

► En l'état actuel du dossier, malgré le faible niveau de preuve des données dans les sous-groupes des fibrosarcomes infantiles et des autres sarcomes des tissus mous, VITRAKVI aurait une place dans la stratégie thérapeutique dans des situations limitées aux stades localement avancés ou métastatiques, réfractaires ou en rechute du fibrosarcome infantile et des autres sarcomes des tissus mous, avec fusion NTRK.

Dans les autres situations, VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. Rubrique 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Malgré :

- la gravité des maladies concernées,
- la faible prévalence des tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK, avec notamment une fréquence très élevée de la fusion NTRK dans le fibrosarcome infantile,
- le besoin médical mal couvert voire non couvert selon la situation,

et compte tenu :

- de la réponse partielle que VITRAKVI pourrait apporter, dans l'attente de données complémentaires, dans le fibrosarcome et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute,
- de l'absence de réponse au besoin identifié dans les autres situations cliniques au regard des données préliminaires, non comparatives, des données parcellaires de qualité de vie, des incertitudes en termes de tolérance à long terme en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives,

- de la transposabilité des résultats non assurée notamment du fait des critères d'inclusion pour les fibrosarcomes infantiles permettant l'inclusion dès le diagnostic sans considération de l'éligibilité à la chimiothérapie de référence de type vincristine - actinomycine dans l'étude SCOUT. (cf. Rubrique 07.7 Résumé et discussion),
- de l'impact sur l'organisation des soins avec la nécessité d'implémenter en routine clinique un (ou plusieurs) test(s) diagnostique(s) avec une stratégie de recherche des fusions des gènes NTRK,

VITRAKVI (larotrectinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique en pédiatrie.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VITRAKVI (larotrectinib) est :

- **modéré uniquement dans le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute ;**
- **insuffisant dans les autres situations pédiatriques pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à la réévaluation de VITRAKVI (larotrectinib) sur la base (cf. 011 Recommandations de la Commission) :

- **de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, à soumettre dans un délai maximum de 12 mois,**
- **et de la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France.**

9.1.2 Chez l'adulte

▮ Les tumeurs solides, toutes localisations confondues, au stade localement avancé ou métastatique engagent le pronostic vital avec une variabilité selon la localisation, l'histologie et l'âge notamment. La survie à 5 ans varie de 4% à 98% selon le type de cancer. L'histoire naturelle des cancers solides avec fusion NTRK n'est pas caractérisée et la valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK des cancers solides n'est pas connue en pratique clinique.

▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

▮ Dans l'ensemble des tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène NTRK (y compris les tumeurs primitives du SNC) et dans les situations pour lesquelles une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, l'ensemble des données soumises ne permet pas de valider que le larotrectinib, en ciblant les fusions NTRK, est efficace indépendamment du site tumoral. Le rapport efficacité/effets indésirables de VITRAKVI (larotrectinib) est mal établi considérant le faible niveau de preuve des données fondé sur 2 études non comparatives de phase I et II, en cours d'inclusion, qui ne permettent pas de déterminer l'intérêt clinique compte tenu des incertitudes liées notamment (cf. Rubrique 07.6 Résumé et Discussion) :

- à l'absence d'homogénéité du bénéfice quelle que soit la tumeur solide ;
- aux données préliminaires à l'appui d'une indication hétérogène en termes de localisation tumorale, de pronostic propre à chaque tumeur et de lignes de traitement ;
- à la valeur pronostique de la fusion NTRK qui n'est pas documentée ;

et malgré la gravité des situations cliniques concernées.

▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM avec ciblage de la fusion du gène NTRK. Lorsque toutes les options disponibles ont été épuisées, il n'existe plus d'alternative hormis les soins de support.

▮ En l'état actuel du dossier, compte tenu du faible niveau de preuve des données, et ce dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue, VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte (cf. Rubrique 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Malgré :

- la gravité de la maladie,
- la faible prévalence ou incidence des tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK,
- le besoin médical mal couvert voire non couvert selon la situation,

et compte tenu :

- de l'absence de réponse au besoin identifié au regard des données préliminaires, non comparatives et des données parcellaires de qualité de vie,
- de la transposabilité des résultats non assurée (cf. Rubrique 07.7 Résumé et discussion),
- de l'impact sur l'organisation des soins avec la nécessité d'implémenter en routine clinique un (ou plusieurs) test(s) diagnostique(s) avec une stratégie de recherche des fusions des gènes NTRK pour un nombre important de cancers solides (notamment parmi l'ensemble des cancers solides métastatiques, 180 000 nouveaux cas par an selon l'INCA⁵⁶) qui n'est pas établie de façon optimale à ce jour.

VITRAKVI (larotrectinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VITRAKVI (larotrectinib) est insuffisant chez l'adulte, dans l'indication de l'AMM, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 En pédiatrie : dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute

Compte tenu :

- des données de l'étude SCOUT de phase I/II non comparative portant principalement sur 3 types de tumeurs dont le fibrosarcome infantile (N=34) et d'autres sarcomes des tissus mous (N=21), suggérant dans ces sous-populations restreintes, des pourcentages de réponses objectives élevés sous traitement par le larotrectinib avec un court recul mais,
- des incertitudes notamment liées à l'absence de donnée comparative versus la prise en charge habituelle,
- de l'absence de donnée sur des critères autres que le pourcentage de réponse, notamment sur la survie globale et la qualité de vie,

et malgré le besoin médical important dans ces cancers rares,

la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute.

9.2.2 Dans les autres indications pédiatriques et chez l'adulte

Sans objet

09.4 Population cible

9.4.1 En pédiatrie : dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute

La population cible de VITRAKVI (loratrektinib) est représentée uniquement par les patients pédiatriques atteints d'un fibrosarcome infantile ou d'un sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène *NTRK*, localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute.

La population cible est difficilement quantifiable compte tenu notamment :

- des données de prévalence mal connues pour ces cancers pédiatriques rares, en particulier pour le stade localement avancé ou métastatique, et réfractaires ou en rechute,
- des données épidémiologiques limitées ne permettant pas d'estimer avec précision la fréquence de la fusion,
- de la ligne de traitement qui peut être variable selon la localisation tumorale (fibrosarcome infantile ou autre sarcome des tissus mous),
- de la nécessité d'implémenter le diagnostic de la fusion du gène NTRK en pratique, en particulier pour les sarcomes des tissus mous.

Sur avis d'experts, au maximum de 10 enfants par an seraient éligibles au traitement par VITRAKVI dans ce périmètre restreint serait.

Par ailleurs, en rapportant le nombre de patients pédiatriques ayant bénéficié de l'ATU de cohorte, toutes indications confondues, sur une période 7 mois (3 enfants du 12 avril au 12 novembre 2019 et), environ 5 enfants pourraient en bénéficier sur une année.

Estimation/conclusion

La population cible de VITRAKVI dans le périmètre restreint des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute serait au maximum de 10 enfants par an.

9.4.2 Dans les autres indications pédiatriques et chez l'adulte

Sans objet

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute et à la posologie de l'AMM.

Le maintien de cet avis favorable est conditionné à la soumission de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, dans un délai maximum de 12 mois, ainsi qu'à la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France (cf. descriptif de la demande ci-dessous).

Dans les autres situations pédiatriques et chez l'adulte dans l'indication de l'AMM, la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

► Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, portant sur un faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul, sur un critère de substitution dont le pouvoir de prédiction de la guérison ou de la survie n'est pas assuré), **la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues :**

- **de la comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients, a minima versus un contrôle historique externe**, en particulier dans le fibrosarcome infantile dans la mesure où les fusions des gènes *NTRK* sont quasi pathognomoniques permettant ainsi la connaissance du statut quant à la présence de la fusion *NTRK* ; le rapport sur le contrôle externe devra être formalisé par un protocole en bonne et due forme, rappeler les arguments justifiant le recours à une telle méthode d'exception, démontrer que le choix du ou des groupes contrôles n'a pas été arbitraire et correspond à un comparateur loyal, appuyer ce choix sur une revue de littérature exhaustive avec des critères de sélection non arbitraires et une évaluation précise des risques de biais, intégrer des ajustements permettant d'écarter au mieux un biais de confusion en donnant l'assurance de l'absence de biais de confusion résiduel, analyser de façon approfondie les biais auxquels expose la comparaison externe ;
- **d'un registre exhaustif** recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France. Ces données devront permettre la description notamment :
 - de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement ;
 - de leur évolution clinique,
 - du profil de tolérance de VITRAKVI, avec un suivi prolongé,
 - de l'apparition de résistances.

Dans un premier temps, la Commission procédera à la réévaluation de VITRAKVI notamment sur la base des résultats de comparaison à la prise en charge usuelle des enfants, qui devront être fournis dans un délai maximal d'un an. Elle s'assurera de la bonne mise en place du registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France, qui conditionne également le maintien de son avis.

A l'issue de cette première réévaluation, le cas échéant, la Commission précisera le calendrier des réévaluations ultérieures, notamment pour prendre en compte les résultats du registre qui aura été mis en place.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs pédiatriques exceptionnelles aux stades localement avancés ou métastatiques et des indications de traitement par VITRAKVI (larotrectinib) très restreintes, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement devront être prises dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

► Autres recommandations

La Commission considère que le développement clinique de VITRAKVI (larotrectinib) doit se poursuivre notamment au travers des études SCOUT et NAVIGATE qui sont en cours d'inclusion.

La Commission rappelle l'importance de disposer de données de qualité méthodologique satisfaisante. La démonstration d'un effet thérapeutique dans une indication « tissu-organe » indépendante, dite « agnostique », fondée sur une altération moléculaire dont l'incidence est faible dans une étude « basket », est particulièrement intéressante sous réserve d'une étude au design adapté (randomisée, comparative, avec la survie globale comme critère de jugement principal, une puissance suffisante dans chacune des cohortes pour s'assurer de l'homogénéité du bénéfice clinique).

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Taux de remboursement proposé : 100%

| Calendrier d'évaluation | Date d'examen : 4 mars 2020 Date d'adoption : 15 avril 2020 Date d'audition : 24 juin 2020 Date d'adoption de l'avis post-audition : 9 juillet 2020 | | | | | | | | |
|---|--|-------------|------|---|-------------------|---|--------------|---|--------------|
| Présentations concernées | <u>VITRAKVI 25 mg, gélule</u> 1 flacon de 56 gélules (CIP : 34009 301 879 9 9) <u>VITRAKVI 100 mg, gélule</u> 1 flacon de 56 gélules (CIP : 34009 301 880 0 2) <u>VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable</u> 1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 301 880 1 9) | | | | | | | | |
| Demandeur | BAYER HEALTHCARE SAS | | | | | | | | |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) | | | | | | | | |
| AMM | <p>Date initiale (procédure d'octroi) : 19/09/2019 <u>Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée</u> pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.</p> <p><u>Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle</u> : le titulaire de l'AMM doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Description</th> <th>Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT).</td> <td>30 septembre 2021</td> </tr> <tr> <td>Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).</td> <td>30 juin 2024</td> </tr> <tr> <td>Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans.</td> <td>31 mars 2027</td> </tr> </tbody> </table> | Description | Date | Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT). | 30 septembre 2021 | Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). | 30 juin 2024 | Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans. | 31 mars 2027 |
| Description | Date | | | | | | | | |
| Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT). | 30 septembre 2021 | | | | | | | | |
| Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). | 30 juin 2024 | | | | | | | | |
| Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans. | 31 mars 2027 | | | | | | | | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | <p>Liste I</p> <p>Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM au larotrectinib le 13 mars 2019 « en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée. »</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p> | | | | | | | | |
| Classification ATC | <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs 01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE53 larotrectinib</p> | | | | | | | | |

Description des traitements standards appropriés à l'histologie ou à la localisation tumorale et au stade de la maladie dans le protocole de l'étude NAVIGATE

Clinical Protocol LOXO-TRK-15002

Version 8.0: 03 July 2018

12 APPENDICES

Appendix A Treatment Criteria by Cancer Cohort

| COHORT | ADDITIONAL TREATMENT CRITERIA |
|--|--|
| Cohort 1: NSCLC | Subjects considered during the disease course as candidates for platinum-based chemotherapy must have received a platinum-based doublet with or without maintenance therapy (continuation or switch maintenance) Subjects with activating EGFR mutations or ALK fusions must have received at least one prior line of targeted therapy, if available |
| Cohort 2: Thyroid | <u>Undifferentiated or Anaplastic Thyroid Cancer: No additional treatment criteria</u> <u>Differentiated Thyroid Cancer (Papillary, Follicular) and Medullary Thyroid Cancer</u> Subjects must be radioactive iodine-refractory as appropriate. Subjects must have received kinase inhibitor therapy, if available |
| Cohort 3: Sarcoma | <u>Soft-Tissue Sarcoma excluding GIST</u> : Patients considered at the time of evaluation to be able to receive chemotherapy must have received an anthracycline-containing chemotherapy regimen as single agent or in combination, as appropriate. <u>GIST</u> : Patients with c-kit and PDGFR activating mutations must have received kinase inhibitor therapy |
| Cohort 4: Colorectal | Patients considered at the time of evaluation to be able to receive chemotherapy must have received fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing therapy, as appropriate, with or without anti-VEGF directed therapy or anti-EGFR directed therapy |
| Cohort 5: Salivary | No additional treatment criteria |
| Cohort 6: Biliary | Patients considered at the time of evaluation to be a candidate for combination chemotherapy should have received the combination of gemcitabine and a platinum, as appropriate |
| Cohort 7: Primary CNS | No additional treatment criteria |
| Cohort 8: Other tumors not otherwise specified | <u>Breast</u> Patients must have received a prior anthracycline, taxane, HER2-directed therapy and/or hormonal therapy, as appropriate, for their advanced stage disease <u>Kidney</u> Patients must have received prior kinase inhibitor therapy, as appropriate for their disease and if available <u>Squamous Cell Cancer of head and neck region</u> Patients must have received prior platinum-based chemotherapy as appropriate for their disease <u>Melanoma</u> Patients must have received prior BRAF-directed therapy if BRAF- mutated, and prior immunotherapy, if available <u>Ovarian</u> Patients must have received prior platinum-based chemotherapy as appropriate and be platinum-resistant |
| Cohort 9: | <u>As defined for Cohorts 1 to 8, but with documented NTRK fusion from laboratory where CLIA or equivalent certification cannot be confirmed by the Sponsor at time of consent.</u> |

► En Allemagne : Recommandation de l'IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) au GBA (15/01/2020)⁵⁷

L'Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (IQWiG) a conclu que VITRAKVI n'apporte pas de bénéfice additionnel par rapport aux thérapies existantes : "No conclusions on an added benefit can be derived from the study data and analyses presented by the company. An added benefit is therefore not proven."

► En Angleterre (janvier 2020)⁵⁸

Le NICE a publié un avis qui est consultatif à ce stade (dans l'attente de l'avis final attendu en mai 2020). Le NICE n'a pas recommandé VITRAKVI (larotrectinib) compte tenu de l'absence d'un ratio cout/efficacité convenable. Ci-après le résumé des conclusions :

"Why the committee made these recommendations

There is no standard treatment for NTRK fusion-positive solid tumours, so current treatment is based on where in the body the cancer starts. Larotrectinib is a histology-independent treatment. This means that it targets a genetic alteration, NTRK gene fusion, that is found in many different tumour types irrespective of where the cancer starts.

Evidence from trials suggests that tumours with NTRK gene fusions shrink in response to larotrectinib. But it is difficult to know how well larotrectinib works because it has not been compared in the trials with other treatments. There is little or no evidence about whether larotrectinib works well for every type of NTRK fusion-positive tumour.

The cost-effectiveness estimates for larotrectinib are very uncertain because of limitations in the data, such as the substantial uncertainty about how long people would live after their disease gets worse. Further data collection would help to address the uncertainties in the clinical evidence. However, larotrectinib does not have the potential to be a cost-effective use of NHS resources at its current price so it is not recommended for routine commissioning, or through the Cancer Drugs Fund."

► Au Québec : avis de refus de l'INESSS (7 octobre 2019)⁵⁹

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre de ne pas inscrire VITRAKVI sur les listes des médicaments pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK (récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine).

« Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique du larotrectinib pour le traitement des tumeurs solides porteuses d'une fusion d'un gène NTRK n'est pas démontrée.

Motifs de la position unanime

- L'existence d'un nouveau paradigme voulant que l'altération génomique et non le type de tumeur soit prédictive de la réponse à une thérapie ciblée est reconnue et acceptée. Toutefois, cela ne doit pas se faire aux dépens de la rigueur méthodologique. En conséquence, celle-ci ne doit pas être diminuée ou compromise pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement.
- Le recours à une étude de type panier bien conçue méthodologiquement, au plan statistique rigoureux et au nombre suffisamment élevé de patients par cohorte suivis sur une longue période, pourrait être acceptable pour démontrer l'efficacité d'un traitement ciblant la fusion d'un gène NTRK en raison de la rareté de cette altération génomique. Toutefois, l'amalgame des données issues des études LOXO TRK-14001, SCOUT et NAVIGATE ne correspond pas à ce type de devis.
- Les données analysées sont de très faible niveau de preuve, en raison notamment du devis utilisé, du petit nombre de sujets et de leur hétérogénéité, de la faible représentativité de certains

⁵⁷<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/larotrectinib-in-tumours-with-ntrk-gene-fusion-data-are-not-yet-sufficient-for-derivation-of-an-added-benefit.12768.html>

⁵⁸<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10229/documents/129-2>

⁵⁹https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2019/20191007_AvisMinistre_Web.pdf

types de tumeurs, de l'absence de groupe comparateur et du suivi relativement court ; les risques de biais, notamment de sélection, sont très élevés. De plus, l'analyse regroupée comporte des failles méthodologiques jugées majeures. En conséquence, les résultats d'efficacité sont très incertains et incitent à une grande prudence. Les données sont considérées comme exploratoires et génératrices d'hypothèses.

- Bien que les résultats semblent prometteurs et que les taux de réponse objective soient somme toute impressionnants, surtout en ce qui a trait aux sarcomes des tissus mous, au fibrosarcome infantile et au cancer des glandes salivaires, l'ampleur du bénéfice est très incertaine, notamment du fait de la petite taille des échantillons, de l'exclusion sans justification satisfaisante de patients et de la très grande hétérogénéité de la population, d'autant plus en l'absence de traitements comparateurs et dans l'ignorance du pronostic des patients atteints d'une tumeur NTRK positive.
- Les analyses de sous-groupes indiquent une très grande variabilité de la réponse selon le type tumoral, allant de 0 %, par exemple pour le cancer du pancréas, jusqu'à 100 % pour le fibrosarcome infantile. Bien que les protéines de fusion TRK semblent être des oncogènes pilotes, les données examinées ne permettent pas d'établir que le larotrectinib entraîne un bénéfice clinique sur tous les types de cancer. Par conséquent, il est difficile de statuer sur le caractère agnostique du biomarqueur.
- Le nombre de patients est insuffisant pour tirer des conclusions séparées concernant chacun des types de cancers.
- Même si les taux de réponse sont impressionnants pour certains types de cancer, la grande faiblesse de la preuve ne permet pas de justifier une reconnaissance de la valeur thérapeutique par site tumoral.
- Les analyses de survie sont difficiles à interpréter, en raison des limites méthodologiques liées au regroupement de données de survie provenant de différents sites tumoraux aux pronostics hétérogènes, et du fait que les résultats pourraient totalement dépendre de la composition de la cohorte en termes de types de cancer.
- Les données d'innocuité sont incertaines, mais la toxicité du traitement semble acceptable.
- Les données de qualité de vie sont parcellaires et exploratoires. Elles ne peuvent donc appuyer les résultats d'efficacité.
- Le besoin de santé est important pour certains types de cancers tels que le sarcome des tissus mous, le fibrosarcome infantile et le cancer des glandes salivaires, pour lesquels peu de traitements avérés efficaces sont disponibles, mais les données évaluées ne permettent pas d'affirmer que le larotrectinib comblerait ce besoin.
- Les données soumises pour évaluer l'efficacité du larotrectinib sont insuffisantes pour reconnaître sa valeur thérapeutique ».

► **Au Canada (31 octobre 2019)⁶⁰ : évaluation finale**

Le 31 octobre 2019, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) a rendu un avis défavorable à la prise en charge du VITRAKVI (larotrectinib) dans le traitement des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques porteuses d'une fusion du gène NTRK chez l'enfant ou l'adulte.

Sur la base des données d'efficacité à la date d'analyse de février 2018 (N=73 patients), le comité a jugé son bénéfice clinique incertain : incertitudes sur l'efficacité relative, sur l'efficacité en fonction du type de tumeurs, sur l'impact sur la survie globale et la survie sans progression, sur les qualités de driver oncogénique de la fusion NTRK, et absence de données historiques évaluant le pronostic de la fusion du gène NTRK.

⁶⁰<https://cadth.ca/larotrectinib-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntrk-locally-advanced-or-metastatic-solid>

pERC
RECOMMENDATION

- Reimburse
- Reimburse with clinical criteria and/or conditions^a
- Do not reimburse

^a If the condition(s) cannot be met, pERC does not recommend reimbursement of the drug for the submitted reimbursement request.

pERC does not recommend the reimbursement of larotrectinib for the treatment of adult and pediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours harbouring a neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion.

pERC made this recommendation because the Committee was uncertain that there is a net clinical benefit of larotrectinib treatment compared with available treatment options or best supportive care. While pERC noted that larotrectinib treatment appears to be associated with anti-tumour activity, the Committee concluded that there was considerable uncertainty in the magnitude of clinical benefit of larotrectinib given the heterogeneity of the patients in the included trials and pooled analysis, inability to interpret variation in outcomes by tumour type, lack of evidence as to whether or not the NTRK gene fusion is an oncogenic driver in all tumour types, and lack of historical evidence on outcomes with available therapies in patients with the gene fusion. pERC noted that the evidence available for outcomes important to decision-making, such as overall survival (OS) and progression-free survival (PFS), were uninterpretable given the heterogeneity of the tumours among the included patient population. pERC concluded that larotrectinib aligned with patient values based on its anti-tumour activity, manageable toxicity profile, and ease of administration as an oral therapy.

The Committee could not draw any definitive conclusions regarding the cost-effectiveness of larotrectinib compared with available drugs given the heterogeneity of the patients included in the pooled analysis, which created considerable uncertainty in the magnitude of clinical benefit.