



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 JUILLET 2021

*entrectinib*

ROZLYTREK 100 mg – 200 mg, gélules

Première évaluation

#### ► L'essentiel

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

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

### **Place du médicament**

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>ROZLYTREK (entrectinib) est indiqué en monothérapie chez les patients adultes, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène <i>NTRK</i> (<i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,</li> <li>○ non précédemment traités par des inhibiteurs de <i>NTRK</i></li> <li>○ lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante<sup>1</sup>.</li> </ul>
SMR	<b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet.
ISP	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans un contexte où la valeur pronostique de la présence de la fusion NTRK n'est pas connue et considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le caractère très préliminaire des données d'efficacité disponibles reposant principalement sur les résultats d'une étude <i>basket</i> de phase 2 non comparative (STARTRK-2) ne répondant pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de ROZLYTREK (entrectinib) quelle que soit la tumeur ayant une fusion NTRK</li> <li>- l'absence de donnée clinique étayant l'efficacité et la tolérance de ROZLYTREK (entrectinib) par rapport aux soins de support pour les situations de recours,</li> <li>- le manque de preuves robustes sur l'absence d'alternative thérapeutique pour les patients inclus,</li> <li>- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables graves rapportée chez près d'un patient sur deux (48,7% des patients) et celles des EI de grades <math>\geq 3</math> chez deux patients sur trois (65,5% des patients), la Commission de la Transparence considère que ROZLYTREK (entrectinib) n'a pas de place dans la prise en charge des patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène <i>NTRK</i> (<i>neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>), ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de <i>NTRK</i>, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.</li> </ul> <p>La Commission estime que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par ROZLYTREK (entrectinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).</p>
Population cible	Sans objet.

<sup>1</sup> Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir chez l'adulte, la Commission rend un avis dans l'entièreté de son AMM : « ROZLYTREK est indiqué : en monothérapie chez les **patients adultes et pédiatriques** âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) :

○ ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,

○ non précédemment traités par des inhibiteurs de *NTRK*

○ lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.»

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de ROZLYTREK (entrectinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, non précédemment traités par des inhibiteurs de TRK, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. ».

Le laboratoire sollicite un remboursement uniquement dans la sous-population adulte. La sous-population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans mentionnée dans le champ de l'indication n'est donc pas sollicitée pour le remboursement (proposition d'un SMR insuffisant par le laboratoire dans son dossier pour cette sous-population).

ROZLYTREK a obtenu une AMM européenne conditionnelle le 31 juillet 2020 dans le cadre d'une procédure centralisée, dans cette indication, ainsi que chez les patients adultes atteints d'un CBNPC au stade avancé, positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traité par des inhibiteurs de ROS1 (indication faisant l'objet d'une évaluation ultérieure).

Le laboratoire doit soumettre un complément de données dont l'échéance est fixée au 31 mars 2027 (Cf. chapitre programme d'études).

La CT a évalué dans le contexte des tumeur avec une fusion du gène NTRK, la spécialité VITRAKVI à base de larotrectinib (avis CT du 9 juillet 2020) indiquée 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. Elle a attribué :

En pédiatrie :

- un SMR 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 ;
- SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations pédiatriques incluses dans l'AMM.

Chez l'adulte :

Un SMR insuffisant dans l'ensemble des tumeurs solides avancées de l'adulte ayant une fusion du gène NTRK.

## 02 INDICATIONS

---

**ROZLYTREK (entrectinib) est indiqué en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* (neurotrophic tyrosine receptor kinase) :**

- **ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et,**
- **non précédemment traités par des inhibiteurs de *NTRK***
- **lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.**

ROZLYTREK (entrectinib) est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1. <sup>2</sup>»

---

<sup>2</sup> cette indication fait l'objet d'une évaluation séparée

## 03 POSOLOGIE

Un test validé est requis pour la sélection des patients atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK. Le statut du gène de fusion NTRK doit être établi avant l'instauration du traitement par entrectinib.

### Adultes

La posologie recommandée de Rozlytrek pour les adultes est de 600 mg d'entrectinib une fois par jour.

### Modifications de la posologie

La gestion des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement par Rozlytrek, en cas d'effets indésirables (voir Tableau ci-dessous) ou en fonction de l'évaluation par le prescripteur de la sécurité ou de la tolérance du patient.

### Adultes

Pour les adultes, la dose de Rozlytrek peut être réduite jusqu'à 2 fois, selon la tolérance (voir Tableau 2). Le traitement par Rozlytrek doit être arrêté définitivement si les patients ne peuvent tolérer une dose de 200 mg une fois par jour.

Schéma de réduction de la posologie	Palier de dose
Posologie recommandée	600 mg une fois par jour
Première réduction de posologie	400 mg une fois par jour
Seconde réduction de posologie	200 mg une fois par jour

### Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A chez les patients adultes ou pédiatriques âgés de 12 ans et plus doit être évitée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Pour les patients adultes, si leur administration concomitante est inévitable, l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A avec Rozlytrek doit être limitée à 14 jours et la posologie de Rozlytrek doit être réduite comme suit :

- 100 mg une fois par jour avec les inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5 du RCP)
- 200 mg une fois par jour avec les inhibiteurs modérés du CYP3A.

Après arrêt des inhibiteurs concomitants puissants ou modérés du CYP3A, il est possible de reprendre Rozlytrek à la dose qui était utilisée avant d'administrer l'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Une période de clairance peut être nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4 à longue demi-vie. »

## 04 BESOIN MEDICAL

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 Carcinoma<sup>3</sup>, cancer du sein sécrétoire<sup>4</sup>.

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 (notamment, tumeurs du SNC, sarcomes, tumeurs myofibroblastiques inflammatoires).

**La valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK des cancers solides n'est pas connue en pratique clinique<sup>5,6</sup> :** l'évolution naturelle des cancers ayant cette fusion au stade localement avancé ou métastatique n'est pas bien caractérisée à ce jour.

Dans la population générale, le pronostic est variable selon la localisation cancéreuse<sup>7</sup> : 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'enfant<sup>8</sup> 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).

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> FDA, Center for drug evaluation and research, multi-discipline review, page 20/229

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> INCA, épidémiologie, <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/survie>

<sup>8</sup> INCA, épidémiologie des cancers pédiatriques, <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Epidemiologie-des-cancers-pediatriques/Survie-a-5-ans-des-cancers-pediatriques>

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.

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 tumoral<sup>9</sup> 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 de VITRAKVI (larotrectinib), 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.

### **Stratégie thérapeutique**

La stratégie thérapeutique pour les tumeurs solides est habituellement orientée selon le type histologique. De ce fait, les patients ayant une tumeur avec une fusion d'un des gènes NTRK sont traités selon les recommandations par localisation tumorale ou type histologique, indépendamment de leur statut NTRK.

Les traitements de première intention pour les stades précoces (localisé) comprennent majoritairement la chirurgie et la radiothérapie et, plus spécifiquement pour les cancers thyroïdiens, l'iode radioactif.

Pour certains types de tumeurs pour lesquelles l'objectif thérapeutique est l'exérèse chirurgicale à visée curative, un traitement systémique pré-opératoire peut être recommandé dans l'objectif de rendre résécable une tumeur et pour réduire la morbidité liée à la chirurgie.

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

En plus du ROZYLTRK (entrectinib, objet de la présente évaluation), un autre médicament (larotrectinib, VITRAKVI) dispose d'une AMM spécifiquement pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK. Sa prise en charge en France est actuellement limitée à la sous population pédiatrique ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute (SMR conditionnel modéré et ASMR V, avec une réévaluation prévue courant 2021).

### **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 :**

---

<sup>9</sup> 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

- 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.

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 05.1 Médicaments

De multiples situations sont couvertes dans le libellé de l'indication AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents varient donc 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.

A noter que VITRAKVI (larotrectinib) dispose aussi d'une AMM pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK avec un libellé identique à celui de ROZYL TREK (entrectinib). Il est cependant retenu comme comparateur cliniquement pertinent uniquement en pédiatrie et dans les situations suivantes : 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.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support pour les situations en impasse thérapeutique.

#### ► Conclusion

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.

A noter que VITRAKVI (larotrectinib) dispose aussi d'une AMM pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK avec un libellé identique à celui de ROZYL TREK (entrectinib). Il est cependant, retenu comme comparateur cliniquement pertinent uniquement en pédiatrie et dans les situations suivantes : 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<sup>10</sup>.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

#### ► AMM aux Etats Unis

La spécialité ROZYL TREK dispose depuis le 15/08/19 d'une AMM aux USA avec un libellé superposable à celui en Europe.

#### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

---

<sup>10</sup> Avis CT sur VITRAKVI du 9 juillet 2020

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (31/07/2020)	Population de l'AMM
Allemagne	Oui (01/09/2020)	Population de l'AMM
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ROZLYTREK (entrectinib) concerne uniquement la population adulte et repose sur les données suivantes :

- deux études de phase I ALKA-372-001 et STARTRK-1, ayant inclus des patients avec une tumeur solide localement avancée ou métastatique et présentant un réarrangement NTRK1/2/3, ROS1 ou ALK, et dont l'objectif était de déterminer la dose maximale tolérée et la dose recommandée d'entrectinib pour la phase II (3 patients étaient évaluable pour l'efficacité pour ces deux études). Du fait de leur objectif, elles ne seront pas détaillées dans ce document.
- une étude de phase II, non comparative (STARTRK-2), multicentrique, internationale, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'entrectinib chez des patients adultes ayant une tumeur solide localement avancée ou métastatique et exprimant une fusion des gènes NTRK, ROS1 ou ALK (71 patients étaient évaluable pour l'efficacité dans cette étude).

Dans la population pédiatrique (non concernée par la demande d'inscription) les données sont issues d'une étude non comparative de phase I/II (étude STARTRK-NG) et sont résumées dans le paragraphe pédiatrie.

### 07.1 Efficacité

#### A/ DONNEES CHE L'ADULTE

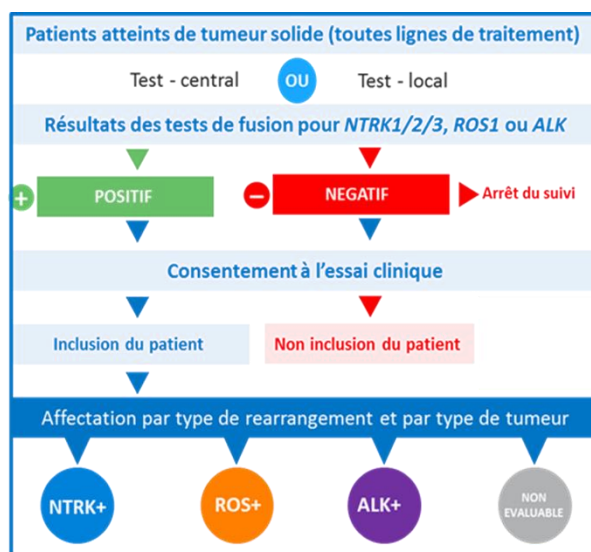
##### 7.1.1 Etude l'étude pivot STARTRK-2

Référence	Etude STARTRK-2
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02568267
Objectif principal de l'étude	Déterminer le taux de réponse objective (ORR) d'entrectinib évalué par un comité de revue indépendant (CRI), pour chaque population de patients atteints d'une tumeur solide avec présence d'un réarrangement des gènes <i>NTRK1/2/3</i> , <i>ROS1</i> , ou <i>ALK</i> .
Type de l'étude	Etude « panier » de phase II, internationale, multicentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'entrectinib chez les patients atteints d'une tumeur solide avec un réarrangement des gènes <i>NTRK1/2/3</i> , <i>ROS1</i> , ou <i>ALK</i> .
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 16 novembre 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire prévue au protocole : 31 mai 2018 Date d'extraction des données pour l'analyse complémentaire de tolérance : 31 octobre 2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse complémentaire d'efficacité : 1 <sup>er</sup> mai 2019 Etude conduite dans 84 centres répartis dans 15 pays (Australie, Belgique, France (10 centres, ouverts à partir de 2016), Allemagne, Hong Kong, Italie, Japon, Corée, Pays-Bas, Pologne, Singapour, Espagne, Taiwan, Royaume-Uni, Etats-Unis) et ayant inclus des patients français dans la cohorte CPNPC <i>ROS1</i> .

	<p>L'étude clinique est toujours actuellement ouverte au recrutement pour la cohorte de patients atteints d'une tumeur solide avec des réarrangements de <i>NTRK1/2/3</i> et pour les patients ayant des tumeurs solides avec un réarrangement de <i>ROS1</i> en dehors du CPNPC.</p>
<p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients âgés de 18 ans ou plus ;</li> <li>• Diagnostic histologiquement ou cytologiquement confirmé de tumeur solide localement avancée ou métastatique avec un réarrangement des gènes <i>NTRK1/2/3</i>, <i>ROS1</i> ou <i>ALK</i> qui se traduit par l'expression d'une protéine de fusion TrkA/B/C, <i>ROS1</i> ou <i>ALK</i> sans second biomarqueur oncogénique concomitant, déterminé par un test central (via <i>Foundation Medicine, Inc</i>) ou local certifié CLIA (ou équivalent) et utilisant une méthode diagnostique basée sur une identification directe à partir d'acide nucléique ;</li> <li>• Dans le cas d'un test local, les patients devaient fournir un autre échantillon de tissu (si possible provenant du même bloc que le premier) à <i>Foundation Medicine, Inc</i>, en vue d'un test central par NGS après leur inclusion ;</li> <li>• Maladie mesurable, comme évalué localement via RECIST v1.1 (les patients avec une maladie non mesurable pouvaient être inclus dans la cohorte « non évaluables pour le critère d'évaluation principal » et contribuer à l'analyse de tolérance) ;</li> <li>• Score ECOG <math>\leq 2</math> et espérance de vie minimum de 4 semaines ;</li> </ul> <p>Fonction hépatique adéquate</p>
<p><b>Principaux critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participation à un autre essai clinique ;</li> <li>• Antécédent de traitement anticancéreux inhibant <i>NTRK</i>, <i>ROS1</i> ou <i>ALK</i> chez les patients présentant le réarrangement correspondant <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Remarque : un traitement antérieur par crizotinib était autorisé uniquement chez les patients atteints de CPNPC porteurs d'un réarrangement <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> présentant une progression uniquement dans le SNC et une maladie extra crânienne stable. Les autres inhibiteurs d'<i>ALK</i> ou de <i>ROS1</i> étaient interdits dans ce scénario ;</li> </ul> </li> <li>• Neuropathie périphérique de grade 2 ou plus ;</li> <li>• Antécédent d'allongement de l'intervalle QT ou d'autres facteurs de risque de torsade de pointe ;</li> <li>• Antécédent de cancer qui pourrait interférer avec les évaluations d'efficacité et de tolérance ;</li> <li>• Rétablissement incomplet post-chirurgie ;</li> <li>• Infection active ;</li> <li>• Maladie gastro-intestinale ou syndrome de malabsorption ;</li> </ul> <p>Maladie pulmonaire interstitielle, fibrose interstitielle ou antécédent de pneumonie induite par inhibiteur de tyrosine kinase</p>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>L'inclusion dans l'étude STARTRK-2 nécessitait deux étapes distinctes de consentement éclairé des patients. Ils devaient d'abord accepter la réalisation des tests moléculaires, puis seuls les patients présentant des tumeurs portant un réarrangement des gènes <i>NTRK 1/2/3</i>, <i>ROS1</i> ou <i>ALK</i> se voyaient proposer un deuxième formulaire de consentement pour leur participation à l'essai clinique.</p> <p>Le test de détection était réalisé au laboratoire centralisé de <i>Foundation Medicine, Inc.</i> (Cambridge, Massachusetts, USA), ou en local au sein d'un laboratoire de diagnostic certifié CLIA (ou équivalent) en utilisant une méthode diagnostique basée sur une identification directe à partir d'acide nucléique. A noter que dans le cas d'un test local, les patients devaient fournir un autre échantillon de tissu (si possible provenant du même bloc que le premier) à <i>Foundation Medicine, Inc</i>, en vue de la réalisation d'un test central indépendant par NGS après leur inclusion.</p> <p>Si le test était positif, sous réserve de consentement du patient à l'essai clinique, ce dernier était affecté à la cohorte correspondant au réarrangement identifiée (<i>NTRK</i>, <i>ROS1</i> ou <i>ALK</i>) ou à la cohorte « non évaluable » et le traitement par entrectinib (600 mg par jour) était initié. La cohorte dite « non évaluable pour le critère d'évaluation principal » est considérée comme exploratoire et comprend tous les patients présentant un réarrangement <i>NTRK</i>, <i>ROS1</i> ou <i>ALK</i> mais ne répondant pas à la totalité des critères d'inclusion et d'exclusion. Ils contribuent essentiellement à l'analyse de la sécurité d'emploi, de la pharmacocinétique et des autres critères d'évaluation secondaires (par exemple mais sans s'y limiter : les patients présentant un indice de performance ECOG&gt;2, des cancers primaires doubles où le statut mutationnel d'un cancer n'est pas connu, ou en cas d'identification de biomarqueur doubles).</p> <p>Les cohortes de patients incluaient les sous-populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules exprimant une fusion du gène <i>ROS1</i> (cohorte fermée aux recrutements)</li> </ul>

- Patients atteints d'une tumeur solide exprimant la fusion du gène *NTRK1/2/3* (cohorte ouverte aux recrutements)
- Patients atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules avec un réarrangement d'*ALK*, une progression au niveau du SNC et un traitement antérieur par crizotinib (cohorte fermée aux recrutements)
- Patients ayant d'autres types de tumeurs solides avec un réarrangement d'*ALK* (cohorte fermée aux recrutements)
- Patients atteint d'un cancer du poumon non à petites cellules avec un réarrangement de *ROS1*, une progression au niveau du SNC et un traitement antérieur par crizotinib (cohorte fermée aux recrutements)
- Patients ayant d'autres tumeurs solides exprimant une fusion du gène *ROS1* (en dehors du CPNPC) (cohorte ouverte aux recrutements)

Figure 1. Méthode de recrutement, étude STARTRK-2



Après affectation des patients à une cohorte donnée, un suivi du traitement via des tests cliniques (hématologie, biochimie, coagulation, examen lipidique et urinaire) et des consultations (examen physique, examen ophtalmique, signes vitaux et ECG) était mis en place.

Les évaluations tumorales avaient lieu à la fin du premier cycle puis toutes les 8 semaines. Toutes les évaluations tumorales étaient réalisées par un laboratoire d'imagerie central et indépendant, sur la base des critères RECIST v1.1 et RANO ou RANO-BM (pour les patients avec une atteinte du SNC primaire ou secondaire, respectivement).

Les patients étaient suivis de cette manière jusqu'à progression de la maladie confirmée par radiographie et évalués par un comité indépendant (CRI), ou jusqu'au développement de toxicités inacceptables, ou encore jusqu'au retrait du consentement.

Les patients ayant une progression radiographique pouvaient continuer leur traitement par entrectinib en cas de bénéfice clinique, au choix de l'investigateur (et avec autorisation du promoteur). Ces patients n'étaient plus évalués par CRI mais pouvaient l'être par l'investigateur, à une fréquence similaire (toutes les 8 semaines).

Les patients dont le traitement était interrompu après progression de la maladie entraient alors dans une période de suivi avec collecte des données de survie et de tolérance, de traitements anti-cancéreux ultérieurs tous les 3 mois jusqu'au décès, perte de vue ou retrait du consentement.

En cas d'arrêt de traitement avant progression de la maladie, les patients entraient également dans une période de suivi en termes de survie et de tolérance, avec des évaluations toutes les 8 semaines, jusqu'à progression de la maladie confirmée par CRI, début d'un nouveau traitement anti-cancéreux, ou décision d'arrêt définitif de traitement. A ce moment-là, les données de survie étaient collectées tous les trois mois jusqu'au décès, perte de vue ou retrait du consentement.

#### Traitements étudiés

Tous les patients recevaient entrectinib 600 mg (soit 3 gélules de 200 mg) par voie orale une fois par jour pendant 4 semaines (= 1 cycle), en cycles répétés. Selon la décision de l'investigateur et avec l'accord du promoteur, les patients pouvaient continuer le traitement même après progression s'ils en tiraient un bénéfice clinique.

<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Le critère de jugement principal était <b>le taux de réponse objective (ORR)</b>, défini comme la proportion de patients en réponse complète confirmée (CR) ou en réponse partielle confirmée (PR).</p> <p>Pour pallier le caractère ouvert de l'étude, l'évaluation était faite par un comité indépendant (CRI) pour chaque cohorte, sur la base des critères RECIST v1.1.</p> <p>Une réponse était « confirmée » dès lors qu'elle durait au moins 4 semaines après la première preuve de réponse par imagerie. Le patient pouvait alors être considéré comme « répondeur ».</p> <p>Les patients étaient « non répondeurs » dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de réponse objective confirmée ;</li> <li>• Absence d'évaluation tumorale après l'évaluation initiale ;</li> </ul> <p>Traitement par <math>\geq 1</math> dose d'entrectinib puis arrêt de traitement (pour n'importe quelle raison) avant la première évaluation tumorale suivant l'évaluation initiale.</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Les critères de jugement secondaires incluaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La durée de réponse (DOR), définie comme la durée entre la première date de réponse objective (CR ou PR) et la première démonstration radiographique de progression de la maladie ou le décès du patient ;</li> <li>- Le taux de bénéfice clinique (CBR), défini comme la proportion de patients avec une CR, une PR ou maladie stable (SD) depuis au moins 6 mois après la première dose d'entrectinib, évaluée selon les critères RECIST v1.1 ;</li> <li>- Le délai jusqu'à réponse (TTR), défini comme le délai entre la première dose d'entrectinib et la première démonstration de réponse objective (CR ou PR) ;</li> <li>- La survie sans progression (PFS), définie comme la durée entre la première dose d'entrectinib et la première démonstration radiographique de progression de la maladie ou le décès du patient, plus 1 jour ;</li> <li>- La survie globale (OS), définie comme la durée entre la première dose d'entrectinib et la date du décès du patient.</li> <li>- La réponse tumorale intracrânienne, évaluée par CRI sur la base des critères RECIST v1.1 (CNS RECIST) chez les patients avec une atteinte mesurable du SNC au début de l'étude déterminée par CRI à l'aide des critères RANO ou RANO-BM selon les cas ;</li> <li>- Le délai jusqu'à progression au niveau du SNC, défini comme le délai entre la première dose d'entrectinib et la première démonstration radiographique de progression de la maladie au niveau du SNC (déterminée à l'aide des critères RECIST v1.1) ou le décès du patient ; la démonstration radiographique de progression de la maladie au niveau du SNC était définie par l'apparition d'une nouvelle lésion du SNC ou la progression d'une lésion du SNC (déterminée par CRI sur la base des critères RECIST v1.1. Le décès du patient n'était pas considéré comme un événement dans cette analyse. Remarque : les patients n'ayant pas de lésions du SNC à l'inclusion n'étaient pas tenus de faire des scanners cérébraux toutes les huit semaines.</li> <li>- La survie sans progression intracrânienne, définie comme le délai entre la première dose d'entrectinib et la première démonstration radiographique de progression de la maladie au niveau du SNC (déterminée à l'aide des critères RECIST v1.1) ou le décès du patient, dans le sous-groupe de patients avec une atteinte cérébrale au début de l'étude ;</li> <li>- La durée de réponse intracrânienne, définie comme la durée entre la première date de réponse intracrânienne et la première démonstration radiographique de progression de la maladie (critères RECIST 1.1 selon le CRI) ou le décès du patient,</li> </ul> <p>La qualité de vie était évaluée sur la base de l'échelle EORTC-QLQ-C30 (générique en oncologie). Les échelles EORTC-QLQ-CR29 (spécifique du cancer colorectal) et CRC-QLQ-LC13 (spécifique du cancer du poumon) étaient également utilisées chez les patients concernés.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les données de pharmacocinétique et de tolérance relatives à entrectinib étaient également analysées.</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Dans chaque cohorte, pour toute association d'un type de tumeur avec un type de réarrangement, le recrutement était réalisé en 2 phases distinctes.</p> <p>Un taux de réponse objective <math>\leq 20\%</math> était considéré comme insuffisant pour justifier une étude plus approfondie, et un taux de réponse de 40% ou plus était suffisant pour continuer les investigations. Le nombre de patients évalués à chaque étape et le nombre minimum de répondeurs nécessaire pour atteindre le critère principal étaient déterminés selon une technique de tests séquentiels avec une puissance d'au moins 80% et un risque alpha unilatéral de 0,025.</p>

	<p>La première phase permettait ainsi le recrutement de 13 patients dans chaque cohorte. Les patients étaient recrutés un par un et la phase était validée à partir du 4<sup>ème</sup> patient répondeur. En cas de non validation de la première phase, le recrutement dans la cohorte concernée était arrêté définitivement.</p> <p>Par la suite, pendant la deuxième phase, jusqu'à 49 patients supplémentaires pouvaient être recrutés dans chaque cohorte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si dans une cohorte donnée le 14<sup>ème</sup> répondeur était observé avant le recrutement du 49<sup>ème</sup> patient de la deuxième phase, le critère principal était considéré comme atteint pour cette cohorte (sur la base d'un taux de réponse objective de 20%).</li> <li>- Si en revanche il n'y avait pas 14 répondeurs au bout de 13 semaines après le jour 1 du cycle 1 du 49<sup>ème</sup> patient supplémentaire de la deuxième phase, le critère principal était considéré comme non atteint pour cette cohorte.</li> </ul> <p>Dans ces conditions, avec un taux de réponse de 20%, la probabilité d'arrêt de l'inclusion des patients dans le cadre de la première phase est de 75%. Avec un taux de réponse de 40%, cette probabilité passe à 17%.</p> <p>A noter que taux de réponse « seuil » de 20% a été déterminé sur la base d'une revue de la littérature concernant les taux de réponses attendus avec les thérapies standards (hors thérapies ciblées) dans les différents types de cancers.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Populations d'analyse des patients CPNPC ROS1+ non précédemment traités par un inhibiteur de ROS1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population CPNPC ROS1+ (ROS1 EE - <i>Efficacy evaluable</i>) : tous les patients de la population recrutée avec un CPNPC présentant un réarrangement ROS1, non précédemment traités par un inhibiteur de ROS1, ayant reçu au moins une dose d'entrectinib, dont la maladie était mesurable à l'inclusion, avec au moins 12 mois de suivi après observation de la première réponse, et n'ayant rempli aucun critère pour la cohorte « non-évaluable » ;</li> <li>- Population CPNPC ROS1+ CNS (<i>Central nervous system</i>) : tous les patients de la population CPNPC ROS1 EE qui présentaient une atteinte du SNC au début de l'étude ;</li> <li>- Population CPNPC ROS1+ (ROS1 EA PRO - <i>Efficacy analysis – Patient-reported outcomes</i>) : tous les patients de la population recrutée avec un CPNPC présentant un réarrangement ROS1, ayant reçu au moins une dose d'entrectinib, dont la maladie était mesurable au début de l'étude, ayant rempli le questionnaire QLQ-C30 le jour 1 du cycle 1 et répondu au moins à une question supplémentaire durant l'étude ;</li> <li>- Population CPNPC ROS1+ (ROS1 SA - <i>Safety analysis</i>) : tous les patients de la population recrutée avec un CPNPC présentant un réarrangement ROS1 ayant reçu au moins une dose d'entrectinib.</li> </ul> <p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Critère de jugement principal (ORR) : Les résultats en termes de taux de réponse objective (ORR) comprenaient la proportion de patients répondeurs et son intervalle de confiance à 95% bilatéral calculé avec un test de Clopper-Pearson correspondant.</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Délais (DOR, TTR, PFS, délai jusqu'à progression SNC, OS)</li> </ul> <p>Pour ces critères, la médiane, les 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles étaient estimés par Kaplan-Meier. Les intervalles de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>) étaient calculés selon la méthode de Brookmeyer et Crowley<sup>55</sup> et de Klein et Moeschberger<sup>56</sup>. Les analyses par repère temporel (ex : taux à 6 mois, 9 mois, 12 mois et 18 mois) étaient basées sur la méthode de Kalbfleisch et Prentice. La durée médiane de suivi des patients était estimée via la méthode de Kaplan-Meier inversé.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse tumorale intracrânienne et progression au niveau du SNC :</li> </ul> <p>Pour les patients ayant une atteinte cérébrale, la confirmation radiographique de la réponse tumorale intracrânienne ou de la progression de la maladie au niveau du SNC était basée sur les critères internationaux RANO ou RANO-BM, selon les cas, et évaluée par CRI.</p>

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Dans cette étude, les effectifs à la date d'extraction de la base au 31/10/2018 étaient de 332 patients inclus répartis dans 6 cohortes :

Cohorte 1 : CBNPC ROS1+

Cohorte 2 : Tumeur solide NTRK 1/2/3  
Cohorte 3 : CBNPC ALK+ et antérieurement traité par crizotinib  
Cohorte 4 : Autres tumeurs solides ALK+  
Cohorte 5 : CNBPC ROS1 + et antérieurement traité par crizotinib  
Cohorte - : Autre tumeurs solides ROS1+

La présente demande d'inscription concerne uniquement la cohorte 2 (AMM actuelle) avec un total de 71 patients inclus (concernant 13 localisations tumorales avec des effectifs allant de 1 à 16).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : 47,3 % d'hommes, âge médian 57 ans (intervalle de 21 à 83 ans), 35 % et 14,9 % étaient âgés de plus de 65 ans et 75 ans. Le score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion était de 0 (40,5 %), 1 (45,9 %) ou 2 (13,5 %). La plupart des patients (97,3 %) avait une maladie métastatique [les sites les plus fréquents étant le poumon (60,8 %), les ganglions lymphatiques (52,7 %) et le cerveau (25,7 %)], 2,7 % des patients avaient une tumeur localement avancée. Au total, 86,5 % patients avaient reçu un précédent traitement anticancéreux incluant la chirurgie (82,4%), radiothérapie (63,5 %), chimiothérapie (81,1%) et 27 % des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique pour leur maladie métastatique.

Les cancers les plus fréquents étaient les suivants : sarcome (21,6 %), cancer du poumon (17,6 %), tumeurs des glandes salivaires (17,6 %), cancer de la thyroïde (9,5 %), cancer colorectal (9,5 %) et cancer du sein (8,1 %). La plupart des patients (97,3 %) exprimait une fusion du gène NTRK, détectée par le séquençage nouvelle génération (NGS) et 2,7 % des patients exprimaient une fusion du gène NTRK détecté par d'autres tests basés sur l'acide nucléique.

Les données disponibles correspondent à une analyse intermédiaire après un suivi minimum de 6 mois (octobre 2018).

En regroupant tous les types tumoraux, le taux de réponse objective a été de 63,4% (IC95% = [51,1 ; 74,5] dont 7,0% de réponses complètes et 56,3% de réponse partielle.

A noter que parmi les 15 patients avec localisation cérébrale à l'inclusion, 7 patients ont eu une diminution de la taille tumorale intracrânienne correspondant à un taux de réponse objective intracrânienne de 46,7% (IC95% : [21,27 ; 73,41]).

La durée médiane de réponse chez les 45 répondeurs était de 12,9 mois (IC95% : [9,3 ; NE]).

La durée médiane de survie sans progression était de 11,8 mois (IC95% : [8,3 ; 15,7]).

La médiane de survie globale était de 23,9 mois (IC95% : [16,0 ; NE]).

L'analyse groupée rajoutant les données de 3 patients issus des études de phase 1 ne change pas substantiellement les résultats décrits.

## B/ DONNEES EN PEDIATRIE<sup>11</sup>

L'efficacité de ROZLYTREK chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus a été fondée sur une extrapolation des données issues des trois essais cliniques monobras chez des patients adultes atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK (ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2), et des données d'efficacité et de pharmacocinétique chez les patients pédiatriques inclus dans l'essai STARTRK-NG. L'évaluation de la réponse globale, évaluée par un comité de relecture indépendant, a concerné **5 enfants** (tous les patients étaient âgés de moins de 12 ans et ont eu un suivi de plus de 6 mois ; 3 patients étaient atteints de tumeurs solides et 2 patients étaient atteints de tumeurs cérébrales primitives). Cette analyse a suggéré 2 réponses complètes (glioblastome épithélial et fibrosarcome infantile) et 3 réponses partielles (gliome de haut grade, fibrosarcome infantile et mélanome métastatique). Les réponses notées étaient en cours chez 4 patients parmi les 5 lors du dernier recueil des données.

---

<sup>11</sup> RCP ROZLYTREK

## 07.2 Qualité de vie

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 dans ce contexte.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance présentées dans cette section sont issues des analyses groupées, au cut-off du 31 octobre 2018.

#### 7.3.1.1 Données d'exposition au traitement

La durée médiane d'exposition était de 6,4 mois avec une dose moyenne cumulative de 121,987 mg chez les patients *NTRK* adultes, dans le cadre des analyses groupées.

#### 7.3.1.2 Evénements indésirables

Le tableau ci-dessous présente les principaux résultats de tolérance d'entrectinib chez les patients *NTRK* adultes des analyses groupées.

Seize patients (14,2%) ont rapporté un événement indésirable grave lié au traitement et 7 patients (6,2%) ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable lié au traitement. Huit patients (7,1%) sont décédés dont aucun n'a été lié au traitement par entrectinib.

*Tableau 1 : Résumé des événements indésirables, analyse groupée, cut-off du 31 octobre 2018*

N de patients ayant présenté au moins un EI (%)	Patients <i>NTRK</i> N = 113
<b>Tout EI</b>	112 (99,1%)
Tout EI lié au traitement	99 (87,6%)
<b>Tout EIG</b>	55 (48,7%)
Tout EIG lié au traitement	16 (14,2%)
<b>Tout EI de grade 3 ou plus</b>	77 (68,1%)
Tout EI de grade 3 ou plus lié au traitement	43 (38,1%)
<b>Tout EI ayant conduit à un arrêt de traitement</b>	15 (13,3%)
Tout EI lié au traitement ayant conduit à un arrêt de traitement	7 (6,2%)
<b>Tout EI ayant conduit à une réduction de dose</b>	34 (30,1%)
Tout EI lié au traitement ayant conduit à une réduction de dose	32 (28,3%)
<b>Tout EI ayant conduit au décès</b>	8 (7,1%)

#### Détail des événements indésirables

Les principaux événements indésirables ( $\geq 40\%$  des patients) rapportés étaient la constipation (43,4%), la dysgueusie (42,5%) et la fatigue (43,4%).

Les événements indésirables liés au traitement appartenait le plus souvent aux SOC « affections du système nerveux » (61,9% des patients), « affections gastro-intestinales » (57,5% des patients), « troubles généraux et anomalies au site d'administration » (50,4% des patients) ainsi que « investigations » (48,7% des patients).

En termes d'événements indésirables liés au traitement, les plus fréquents étaient une dysgueusie (38,9%), une fatigue (36,3%), des vertiges (27,4%), une constipation (26,5%), ou des diarrhées (26,5%).

*Tableau 2. Événements indésirables observés chez au moins 10% des patients NTRK (tout EI ou EI reliés au traitement), analyse groupée, cut-off du 31 octobre 2018*

N de patients ayant présenté au moins un EI (%)	Tout EI N = 113	EI relié au traitement N = 113
Tout EI	112 (99,1%)	99 (87,6%)
Affections gastro-intestinales	91 (80,5%)	65 (57,5%)
Constipation	49 (43,4%)	30 (26,5%)
Diarrhée	43 (38,1%)	30 (26,5%)
Nausées	32 (28,3%)	17 (15,0%)
Vomissements	19 (16,8%)	9 (8,0%)
Sécheresse buccale	13 (11,5%)	9 (8,0%)
Douleur abdominale	12 (10,6%)	4 (3,5%)
Affections du système nerveux	88 (77,9%)	70 (61,9%)
Dysgueusie	48 (42,5%)	44 (38,9%)
Vertiges	44 (38,9%)	31 (27,4%)
Paresthésie	18 (15,9%)	14 (12,4%)
Céphalées	17 (15,0%)	4 (3,5%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	80 (70,8%)	57 (50,4%)
Fatigue	49 (43,4%)	41 (36,3%)
Œdème périphérique	36 (31,9%)	19 (16,8%)
Pyrexie	18 (15,9%)	1 (0,9%)
Investigations	72 (63,7%)	55 (48,7%)
Augmentation de la créatinine sanguine	33 (29,2%)	22 (19,5%)
Prise de poids	30 (26,5%)	21 (18,6%)
Augmentation des ALAT	27 (23,9%)	19 (16,8%)
Augmentation des ASAT	26 (23,0%)	21 (18,6%)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	58 (51,3%)	28 (24,8%)
Arthralgie	21 (18,6%)	8 (7,1%)
Myalgie	19 (16,8%)	12 (10,6%)
Douleurs aux extrémités	14 (12,4%)	3 (2,7%)
Faiblesse musculaire	12 (10,6%)	8 (7,1%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	57 (50,4%)	18 (15,9%)
Dyspnée	25 (22,1%)	6 (5,3%)
Toux	23 (20,4%)	1 (0,9%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	52 (46,0%)	22 (19,5%)
Déshydratation	12 (10,6%)	3 (2,7%)
Infections et infestations	51 (45,1%)	4 (3,5%)
Infection des voies urinaires	22 (19,5%)	1 (0,9%)

N de patients ayant présenté au moins un EI (%)	Tout EI N = 113	EI relié au traitement N = 113
Affections hématologiques et du système lymphatique	47 (41,6%)	24 (21,2%)
Anémie	40 (35,4%)	18 (15,9%)
Affections vasculaires	34 (30,1%)	7 (6,2%)
Hypotension	22 (19,5%)	4 (3,5%)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	30 (26,5%)	2 (1,8%)
Chute	17 (15,0%)	2 (1,8%)

#### Evénements indésirables de grade 3 ou plus

Des événements indésirables de grades  $\geq 3$  ont été observés chez 65,5% des patients. Les plus fréquents ont été l'anémie (14,2%), la fatigue (9,7%) et la prise de poids (8,8%).

*Tableau 3. Evénements indésirables de grade 3 ou plus observés chez au moins 2% des patients NTRK, analyse groupée, cut-off du 31 octobre 2018*

N de patients ayant présenté au moins un EI de grade 3 ou plus (%)	Patients NTRK N = 113
Tout EI de grade 3 ou plus	74 (65,5%)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie	16 (14,2%)
Troubles généraux et conditions au site d'administration	
Fatigue	11 (9,7%)
Investigations	
Prise de poids	10 (8,8%)
Augmentation des ALAT	4 (3,5%)
Augmentation des ASAT	4 (3,5%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	5 (4,4%)
Hypoxie	5 (4,4%)
Embolie pulmonaire	4 (3,5%)
Epanchement pleural	3 (2,7%)
Infections et infestations	
Pneumonie	6 (5,3%)
Infection des voies urinaires	4 (3,5%)
Sepsis	4 (3,5%)
Affections du système nerveux	
Syncope	6 (5,3%)
Vertiges	4 (3,5%)
Céphalées	3 (2,7%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hyperuricémie	4 (3,5%)
Hypophosphatémie	3 (2,7%)
Affections vasculaires	
Hypotension	4 (3,5%)
Affections gastro-intestinales	
Diarrhées	3 (2,7%)

### Événements indésirables graves

Des événements indésirables graves sont survenus chez 48,7% des patients NTRK et étaient reliés au traitement chez 14,2% d'entre eux.

Les événements indésirables graves liés au traitement appartenait le plus souvent aux SOC « Affections du système nerveux » (4,4%) et « Troubles généraux et conditions au site d'administration » (2,7%). Les EIG liés au traitement rapportés chez plus d'un patient étaient l'hypotension (1,8%) et la dyspnée (1,8%).

*Tableau 4. Événements indésirables graves (EIG) observés chez au moins 2% des patients NTRK, analyse groupée, cut-off du 31 octobre 2018*

N de patients ayant présenté au moins un EIG (%)	Tout EIG N = 113
Tout EIG	55 (48,7%)
Infections et infestations	20 (17,7%)
Pneumonie	7 (6,2%)
Sepsis	5 (4,4%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	16 (14,2%)
Dyspnée	4 (3,5%)
Hypoxie	4 (3,5%)
Epanchement pleural	3 (2,7%)
Embolie pulmonaire	3 (2,7%)
Affections du système nerveux	12 (10,6%)
Affections vasculaires	4 (3,5%)
Hypotension	3 (2,7%)

*Tableau 5. Événements indésirables graves (EIG) liés au traitement observés chez au moins un patient NTRK, analyse groupée, cut-off du 31 octobre 2018*

N de patients ayant présenté au moins un EIG relié au traitement (%)	EIG relié au traitement N = 113
Tout EIG	16 (14,2%)
Affections du système nerveux	5 (4,4%)
Trouble cognitif	1 (0,9%)
Ataxie cérébelleuse	1 (0,9%)
Vertige	1 (0,9%)
Syncope	1 (0,9%)
Infarctus thalamique	1 (0,9%)
Troubles généraux et conditions au site d'administration	3 (2,7%)
Œdème	1 (0,9%)
Œdème périphérique	1 (0,9%)
Mort subite	1 (0,9%)
Affections cardiaques	2 (1,8%)
Arrêt cardiaque	1 (0,9%)
Insuffisance cardiaque congestive	1 (0,9%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	2 (1,8%)
Dyspnée	2 (1,8%)
Affections vasculaires	2 (1,8%)

N de patients ayant présenté au moins un EIG relié au traitement (%)	EIG relié au traitement N = 113
Hypotension	2 (1,8%)
Affections oculaires	1 (0,9%)
Diplopie	1 (0,9%)
Affections psychiatriques	1 (0,9%)
Etat confusionnel	1 (0,9%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	1 (0,9%)
Hyperuricémie	1 (0,9%)
Investigations	1 (0,9%)
Augmentation de la créatinine sanguine	1 (0,9%)
Affections endocriniennes	1 (0,9%)
Hypogonadisme	1 (0,9%)
Affections du système immunitaire	1 (0,9%)
Réaction anaphylactique	1 (0,9%)

#### Evénements indésirables ayant conduit à un arrêt de traitement

Au total, 15 patients *NTRK* (13,3%) ont présenté un événement indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement définitif. Il s'agissait surtout d'affections cardiaques (5 patients, 4,4%).

#### 7.3.1.3 Décès

Au total, 35 patients *NTRK* étaient décédés au cut-off du 31 octobre 2018 dont 8 décès (7,1%) étaient dus à un événement indésirable.

*Tableau 6. Evénements indésirables ayant conduit au décès chez les patients NTRK, analyse groupée, cut-off du 31 octobre 2018*

N de patients (%)	Patients <i>NTRK</i> N = 113
Tout EI ayant conduit au décès	8 (7,1%)
Insuffisance respiratoire aiguë	2 (1,8%)
Arrêt cardiorespiratoire	2 (1,8%)
Pneumonie	1 (0,9%)
Sepsis	1 (0,9%)
Arrêt cardiaque	1 (0,9%)
Mort subite	1 (0,9%)

Parmi les événements indésirables ayant conduit au décès, 2 sur les 8 notés ont été reliés au traitement à l'étude :

- Une femme de 57 ans, atteinte d'un CBNPC métastatique (métastases osseuses, hépatiques et lymphatiques), traitée par entrectinib entre J1 et J446, est décédée à la suite d'une pneumonie (non reliée au traitement) à J452.
- Un homme de 76 ans, atteint d'un CBNPC métastatique (métastases cérébrales, pulmonaires, lymphatiques, surrénales et de la rate), traité par entrectinib entre J1 et J42, est décédé à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire (non relié au traitement) à J43.

- Une femme de 56 ans, atteinte d'un cancer colorectal métastatique (métastases osseuses et lymphatiques), traitée par entrectinib entre J1 et J16, est décédée à la suite d'une septicémie (non reliée au traitement) à J19.
- Une femme de 57 ans, atteinte d'un cancer sécrétoire pseudo-mammaire métastatique (métastases hépatiques, pulmonaires, cérébrales et osseuses), traitée par entrectinib entre J1 et J2, est décédée à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire (non relié au traitement) à J2.
- Un homme de 56 ans, atteint d'un sarcome des cellules fusiformes métastatique (métastases pulmonaires et de la cavité abdominale), traité par entrectinib entre J1 et J86, est décédé à la suite d'une insuffisance respiratoire aiguë (non reliée au traitement) à J104.
- Un homme de 55 ans, atteint d'un carcinome thyroïdien métastatique (métastases osseuses, pulmonaires, cardiaques et des tissus mous), traité par entrectinib entre J1 et J264, est décédé à la suite d'une insuffisance respiratoire aiguë (non reliée au traitement) à J265.
- Un homme de 61 ans, atteint d'un carcinome thyroïdien papillaire, traité par entrectinib entre J1 et J2, est décédé à la suite d'un arrêt cardiaque (relié au traitement) à J3.
- Un homme de 27 ans, atteint d'un neuroblastome (métastases osseuses, hépatiques, cérébrales et des ganglions lymphatiques), traité par entrectinib entre J1 et J2, est décédé à la suite d'une mort subite de cause inconnue (reliée au traitement) à J3.

### **Événements indésirables d'intérêt particulier**

#### Troubles cognitifs

Des troubles cognitifs ont été rapportés chez 18,6% (21/113) patients, incluant un état confusionnel (8,0%), des troubles cognitifs (3,5%), des troubles de l'attention (2,7%), une altération de la mémoire (2,7%), des modifications de l'état mental (1,8%), une amnésie (0,9%) et une hallucination visuelle (0,9%).

#### Fractures

Des fractures sont survenues chez 7,1% (8/113) des patients *NTRK*. La plupart des fractures était située au niveau de la hanche ou au niveau des membres inférieurs. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 4,55 mois (intervalle de 0,46 mois à 9,92 mois).

#### Ataxie

Des troubles de l'équilibre (2,7%), des perturbations de la démarche (8,8%) et une ataxie (3,5%) des patients ont été rapportés.

#### Syncope

Une syncope a été rapportée chez 7,1% des patients.

#### Allongement de l'intervalle QTc

Aucun patient n'a eu un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms après avoir démarré le traitement par entrectinib et aucun patient n'a eu un intervalle QTcF > 500 ms, parmi ceux qui avaient eu au moins une évaluation de l'ECG après inclusion.

#### Neuropathie sensorielle périphérique

Parmi les effets indésirables d'intérêt particulier de type neuropathie sensorielle périphérique rapportés, une neuropathie sensorielle périphérique (8,0%), une neuropathie périphérique (7,1%) et une neuropathie motrice périphérique (1,8%) ont été rapportés.

#### Affections oculaires

Les affections oculaires rapportées incluaient les événements suivants : vision floue (6,2%) et diplopie (2,7%).

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

Le résumé des risques mentionnés dans le PGR de ROZLYTREK ((entrectinib) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Insuffisance cardiaque congestive - Allongement de l'intervalle QT - Fractures
<b>Risques importants potentiels</b>	- Troubles neurologiques sévères - Troubles du neuro-développement chez l'enfant
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique - Tolérance à long terme

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance disponibles sont celles issues du premier rapport PBRER (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report), elles ont porté sur la période allant du 18 juin 2019 au 17 juin 2020.

Pendant la période concernée, le nombre des patients exposés au produit a été estimé à 323 patients, dont 83 patients dans l'indication NTRK.

Par ailleurs, 1074 patients ont reçu un traitement par ROZLYTREK (entrectinib) dans le cadre des études cliniques interventionnelles, depuis le 8 mars 2012. Pendant cette période, un total de 251 événements indésirables, dont 102 événements indésirables graves, a été rapporté dans le cadre de la post-commercialisation.

Les Systèmes Organe-Classe les plus représentés parmi tous les événements indésirables associés à ROZLYTREK ont été les affections du système nerveux, les troubles généraux et les affections gastro-intestinales, et ont représenté respectivement 19,5%, 17,5% et 10,8% des événements rapportés.

Au cours de cette période, le profil de tolérance de ROZLYTREK a évolué :

- Un nouveau risque 'Troubles du neuro-développement chez l'enfant' a été ajouté en tant que risque important potentiel en concertation avec les autorités européennes, sur la base des résultats d'une étude de toxicologie chez le rat juvénile ;
- Les fractures ont été ajoutées en tant qu'effet indésirable lié à ROZLYTREK et listées comme risque important identifié avec le produit.

### 7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20\%$ ) étaient : fatigue, constipation, dysgueusie, œdème, étourdissement, diarrhée, nausée, dysesthésie, dyspnée, anémie, prise de poids, augmentation de la créatinine, douleur, troubles cognitifs, vomissement, toux, fièvre. Les effets indésirables graves les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) étaient : infection pulmonaire (5,2%), dyspnée (4,6%), troubles cognitifs (3,8%) et épanchement pleural (2,4 %). L'arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable est survenu chez 4,4% des patients.

#### Description d'effets indésirables spécifiques

##### Troubles cognitifs

Divers symptômes cognitifs ont été rapportés dans les essais cliniques (voir rubrique 4.4 du RCP). Il s'agit d'événements rapportés comme des troubles cognitifs (6,3%), un état confusionnel (7,3%), des troubles de l'attention (43,8%), une altération de la mémoire (4,2%), une amnésie (2,8%), des altérations de l'état mental (1,2%), une hallucination (1,0%), un délire (0,8%), une hallucination visuelle (0,4%) et un trouble mental (0,2 %). Des troubles cognitifs de grade 3 ont été rapportés chez 4,4 % des patients. Chez les patients adultes qui avaient des maladies du système nerveux central à l'inclusion, la fréquence de ces effets indésirables (29,7%) était plus élevée que chez les patients sans maladie du système nerveux central (23,1 %). Le temps médian médiane de survenue des troubles cognitifs était de 0,92 mois.

##### Fractures

Des fractures sont survenues chez 5,3% (25/475) des patients adultes et 21,8% (7/32) des patients pédiatriques. En général, il y avait une évaluation non adéquate de l'atteinte tumorale au niveau de la zone fracturée ; cependant, des anomalies radiologiques pouvant indiquer une atteinte tumorale ont été rapportées chez certains patients adultes. Des fractures bilatérales du col fémoral ont été rapportées chez 2 patients pédiatriques. Pour les deux populations, adulte et pédiatrique, la plupart des fractures était située au niveau de la hanche ou au niveau des membres inférieurs (par ex : fémoral ou tibial). Aucun patient n'a arrêté Rozlytrek (entrectinib) en raison de fractures.

Chez les patients adultes, quelques fractures sont survenues lors d'une chute ou d'un traumatisme dans la zone touchée. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 3,4 mois (intervalle de 0,26 mois à 18,5 mois) chez les adultes. Rozlytrek a été interrompu chez 36,0 % des adultes ayant présenté des fractures.

Chez les patients pédiatriques, toutes les fractures se sont produites suite à un faible traumatisme ou sans cause traumatique. Un total de 11 effets indésirables a été rapporté chez les 7 patients pédiatriques. Le temps médian de survenue d'une fracture était de 4,3 mois (intervalle de 2,46 mois à 7,39 mois) chez les patients pédiatriques. Rozlytrek a été interrompu chez 42,9% (3/7) des patients pédiatriques ayant présenté des fractures. Parmi les fractures, trois étaient de grade 2 et quatre fractures étaient de grade 3. Parmi les fractures de grade 3, trois fractures étaient des événements graves. Il n'a pas été rapporté d'atteinte tumorale au niveau du site de fracture. Tous les événements de fractures sauf un se sont résolus.

#### Ataxie

Une ataxie (incluant des cas d'ataxie, de trouble de l'équilibre et perturbations de la démarche) a été rapportée chez 15,7% des patients. Le délai médian de survenue d'une ataxie était de 0,4 mois (intervalle de 0,03 mois à 28,19 mois) et la durée médiane était de 0,7 mois (intervalle de 0,03 mois à 11,99 mois). Pour la majorité (67,1%) des patients ayant eu une ataxie, l'évolution a été favorable. Des effets indésirables liés à l'ataxie ont été observés plus fréquemment chez les patients les plus âgés (23,8%) comparé aux patients âgés de moins de 65 ans (12,8%).

#### Syncope

Une syncope a été rapportée chez 4,6 % des patients. Pour certains patients, une syncope a été rapportée avec, de manière concomitante, une hypotension, déshydratation ou allongement de l'intervalle du QTc et pour d'autres patients sans aucun autre événement concomitant rapporté.

#### Allongement de l'intervalle QTc

Parmi les 504 patients qui ont reçu entrectinib dans les essais cliniques, 17 (4,0 %) patients qui avaient eu au moins une évaluation de l'ECG après inclusion, ont eu un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms après avoir démarré le traitement par entrectinib et 12 (2,8 %) patients ont eu un intervalle QTcF ≥ 500 ms (rubrique 4.4).

#### Neuropathie sensorielle périphérique

La neuropathie sensorielle périphérique a été rapportée chez 15,7 % des patients. Le temps médian d'apparition était de 0,49 mois (intervalle de 0,03 mois à 20,93 mois) et la durée médiane était de 0,8 mois (intervalle de 0,07 mois à 6,01 mois). La neuropathie périphérique s'est résolue pour une majorité des patients (55,7 %).

#### Affections oculaires

Les affections oculaires rapportées au cours des essais cliniques incluaient les événements suivants : vision floue (8,5 %), diplopie (2,6 %), troubles visuels (1,6 %). La médiane d'apparition de troubles ophtalmiques était de 1,9 mois (intervalle de 0,03 mois à 21,59 mois). La durée médiane des troubles ophtalmiques était de 1 mois (intervalle de 0,03 mois à 14,49 mois). Les troubles visuels se sont résolus pour la majorité (61,7 %) des patients. »

## 07.4 Résumé & discussion

Cette évaluation concerne la demande de remboursement pour la spécialité ROZLYTREK (entrectinib) qui a obtenu une AMM conditionnelle en monothérapie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) :

o ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Le laboratoire a sollicité le remboursement uniquement dans la population adulte. Néanmoins conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'entièreté de l'AMM et donc aussi l'indication pédiatrique

L'AMM conditionnelle pour ROZLYTREK (entrectinib) 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 (dont qualité de vie)

Les données d'efficacité sont issues principalement de l'étude pivot STARTRK-2 qui est une étude de phase II, non comparative (étude panier) ayant évalué l'effet d'entrectinib chez des patients adultes ayant une tumeur solide localement avancée ou métastatique et exprimant une fusion des gènes NTRK, ROS1 ou ALK.

Dans cette étude, les effectifs à la date d'extraction de la base au 31/10/2018 étaient de 332 patients inclus répartis dans 6 cohortes :

Cohorte 1 : CBNPC ROS1+

Cohorte 2 : Tumeur solide NTRK 1/2/3

Cohorte 3 : CBNPC ALK+ et antérieurement traité par crizotinib

Cohorte 4 : Autres tumeurs solides ALK+

Cohorte 5 : CNBPC ROS1 + et antérieurement traité par crizotinib

Cohorte autre tumeurs solides ROS1+

Pour ce qui concerne la présente demande d'inscription, elle ne porte que la cohorte 2 soit un total de 71 patients (concernant 13 localisations tumorales avec des effectifs allant de 1 à 16).

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient les suivantes : 47,3% d'hommes, âge médian 57 ans (intervalle de 21 à 83 ans), 35% et 14,9% étaient âgés de plus de 65 ans et 75 ans. Le score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) à l'inclusion était de 0 (40,5 %), 1 (45,9 %) ou 2 (13,5 %). La plupart des patients (97,3 %) avait une maladie métastatique [les sites les plus fréquents étant le poumon (60,8 %), les ganglions lymphatiques (52,7 %) et le cerveau (25,7 %)], 2,7 % des patients avaient une tumeur localement avancée. Au total, 86,5 % patients avaient reçu un précédent traitement anticancéreux incluant la chirurgie (82,4%), radiothérapie (63,5 %), chimiothérapie (81,1%) et 27 % des patients n'avaient reçu aucun traitement systémique pour leur maladie métastatique.

Les cancers les plus fréquents étaient les suivants : sarcome (21,6 %), cancer du poumon (17,6 %), tumeurs des glandes salivaires (17,6 %), cancer de la thyroïde (9,5 %), cancer colorectal (9,5 %) et cancer du sein (8,1 %). La plupart des patients (97,3 %) exprimait une fusion du gène NTRK, détectée par le séquençage nouvelle génération (NGS) et 2,7 % des patients exprimaient une fusion du gène NTRK détecté par d'autres tests basés sur l'acide nucléique.

Les données disponibles correspondent à une analyse intermédiaire après un suivi minimum de 6 mois (octobre 2018).

En regroupant tous les types tumoraux le taux de réponse objective était de 63,4% (IC95% = [51,1 ; 74,5] dont 7,0% de réponses complètes et 56,3% de réponse partielle.

A noter que parmi les 15 patients avec localisation cérébrale à l'inclusion, 7 patients ont eu une diminution de la taille tumorale intracrânienne.

La durée médiane de réponse chez les 45 répondeurs a été de 12,9 mois (IC95% : [9,3 ; NE]).

La durée médiane de survie sans progression a été de 11,8 mois (IC95% : [8,3 ; 15,7]) et celle de la survie globale de 23,9 mois (IC95% : [16,0 ; NE]).

L'analyse groupée rajoutant les données de 3 patients issus des études de phase 1 ne change pas substantiellement les résultats décrits.

Chez l'enfant, les données disponibles sont très limitées, fondées principalement sur les données d'efficacité et de pharmacocinétique de l'étude clinique de phase I/II non comparative STARTRK-NG. L'évaluation de la réponse globale, évaluée par un comité de relecture indépendant, a concerné 5 enfants (tous les patients étaient âgés de moins de 12 ans et ont eu un suivi de plus de 6 mois ; 3 patients étaient atteints de tumeurs solides et 2 patients étaient atteints de tumeurs cérébrales primitives) ; elle ne permet pas de tirer des conclusions sur l'apport de l'entrectinib dans ce contexte.

#### ► Tolérance

Les données de tolérance sont limitées à l'analyse groupée de 113 patients atteints d'une tumeur solide avec fusion du gène NTRK.

La fréquence des arrêts définitifs de traitement pour événements indésirables a été de 13,3%. Il s'agissait surtout d'affections cardiaques (5 patients, 4,4%).

L'incidence des événements indésirables graves a été rapportée chez près d'un patient sur deux (48,7% des patients) et celles des EI de grades  $\geq 3$  dans environ deux tiers des cas (65,5% des patients).

Au total, 35 patients NTRK étaient décédés au cut-off du 31 octobre 2018 dont 8 décès étaient dus à un événement indésirable.

Les risques importants déjà identifiés sont l'insuffisance cardiaque congestive, un allongement de l'intervalle QT et les fractures, celles-ci pouvant survenir en dehors de tout traumatisme.

#### ► Discussion

Les données disponibles pour l'évaluation de l'apport thérapeutique de ROZLYTREK (entrectinib) dans le traitement des tumeurs solides avec fusion des gènes NTRK sont issues d'une cohorte (n=71) parmi 6 incluses dans une étude panier (basket) de phase II non comparative.

Les données disponibles correspondent à une analyse intermédiaire après un suivi minimum de 6 mois, cette analyse a suggéré un taux de réponse objective de 63,4% avec une durée médiane de réponse de 12,9 mois et une survie globale médiane de 29,3 mois.

L'AMM évoque dans le libellé d'indication l'absence d'option thérapeutique avant la mise en route du traitement par ROZLYTREK, cependant, les critères d'inclusion de l'étude pivot STARTRK-2 ne mentionnent pas clairement la situation d'impasse thérapeutique. Par conséquent, il est difficile de savoir à quelle ligne de traitement ces taux de réponse pourraient avoir une transposabilité fiable en pratique clinique.

Les données sont très limitées chez l'enfant, le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans cette population.

Le profil de tolérance a été marqué par une incidence des événements indésirables graves rapportée chez près d'un patient sur deux (48,7% des patients) et celles des EI de grades  $\geq 3$  chez deux patients sur trois (65,5% des patients).

Au total, 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 ROZLYTREK (entrectinib) quelle que soit la tumeur ayant une fusion NTRK. L'interprétation des résultats de cette étude est entachée de faiblesses méthodologiques compte tenu notamment de l'absence de comparaison formalisée afin de déterminer l'intérêt clinique du ROZLYTREK (entrectinib) 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de ROZLYTREK (entrectinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

## 07.5 Programme d'études

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Calendrier
<p>Afin de confirmer davantage l'efficacité d'entrectinib, indépendamment de l'histologie, chez les patients adultes et pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse « poolée » sur un échantillon plus important de patients exprimant une fusion du gène NTRK, issus des études en cours STARTRK-2 et STARTRK-NG et de tout essai clinique complémentaire conduit selon un protocole autorisé.</p> <p>Le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats d'une analyse intermédiaire de sécurité et d'efficacité des patients NTRK adultes et pédiatriques, dont les adolescents, évaluables pour l'efficacité, disponibles selon le plan d'analyse statistique intégré.</p>	31 mars 2027
<p>Afin d'étudier plus précisément l'impact de la présence/l'absence d'autre altération moléculaire sur l'efficacité d'entrectinib, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats issus du profilage génomique tumoral sérique et/ou tissulaire, lorsqu'il est disponible à l'inclusion et lors de la progression, conjointement avec les résultats cliniques par histologie tumorale des patients issus de l'analyse « poolée » actualisée.</p>	31 mars 2027

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Afin d'approfondir l'histoire naturelle de la maladie ainsi que d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement en vie réelle, une stratégie de génération de données a donc été établie et est décrite ci-après.

- **Registre TRackING d'EURACAN**

Le registre prospectif et rétrospectif TRackING (*Real world european observatory of NTRK fusions and other rare actionable fusions*), fruit d'une collaboration européenne via le réseau EURACAN (*European network for rare adult solid cancer*), inclura des patients adultes atteints d'un cancer solide et exprimant une fusion rare et actionnable telles que *NTRK*.

L'objectif principal de ce registre est d'obtenir une caractérisation de la prise en charge des patients avec une tumeur solide et une fusion *NTRK* (ou autre fusion rare actionnable) en vie réelle.

Les objectifs secondaires incluent la description de la prévalence et du pronostic associés aux biomarqueurs considérés, l'évaluation de l'efficacité des traitements (ciblés ou non) administrés aux patients, notamment en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale, l'évaluation de la tolérance liée à ces traitements, le suivi des évolutions du patient, au cours de la maladie, en termes de diagnostic, de traitement ou de résultats, et de qualité de vie sur la base du questionnaire QLQ-C30.

Les données existantes collectées concerneront certains gènes de fusion, les caractéristiques cliniques des patients et de leur tumeur, et leur prise en charge. Les données relatives au traitement mis en place après la détection de fusion, aux événements indésirables liés à ce traitement, et aux résultats cliniques (efficacité, qualité de vie) seront quant à elles collectées de manière prospective. Par ailleurs, ce registre permettra de collecter de manière prospective des échantillons tissulaires en vue d'un séquençage des patients.

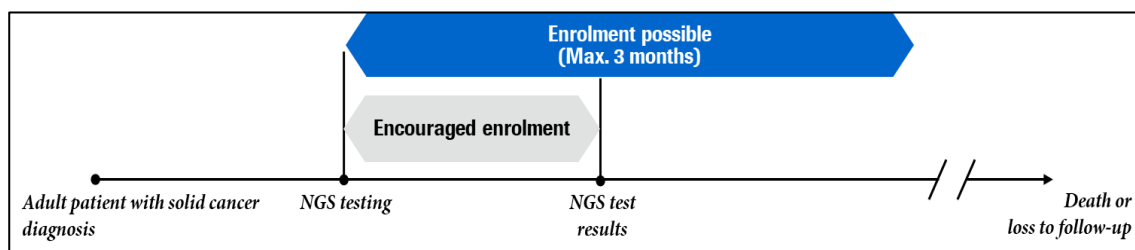
Le premier patient inclus est prévu pour le second trimestre 2021 et Roche recevra dans le cadre de ce registre, un résumé annuel des résultats (efficacité et sécurité). Le protocole du registre TRackKING est disponible en Annexe de ce dossier.

### • Registre Wayfind'R

Le domaine de la médecine de précision est en constante évolution, notamment avec l'introduction exponentielle de nouvelles thérapies ciblées. Il apparaît nécessaire de collecter les données les plus à jour sur l'utilisation en vraie vie de ces molécules afin de comprendre la stratégie thérapeutique mise en place, notamment les tests utilisés pour identifier les cibles thérapeutiques et les éléments clés de la prise de décision en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires moléculaire (RCP moléculaire).

Dans ce contexte, le laboratoire met en place un registre international non interventionnel prospectif collectant des données de patients atteints de tumeurs solides pour lesquelles un test de détection par NGS (Next Generation Sequencing) a été réalisé dans les trois mois précédant leur inclusion, que le résultat identifie des altérations ou non.

Figure 2 : Schéma du registre Wayfind'R



L'objectif de ce registre s'appuie sur trois axes :

- permettre la mise à disposition d'une plateforme de données pour la réalisation d'études cliniques et épidémiologiques à venir ;
- développer une base de données qui permettra une meilleure compréhension de l'histoire naturelle des différents types de cancers solides via la caractérisation biologique et clinique selon le profil moléculaire de la tumeur ;
- définir comment la réalisation du test NGS impactera les décisions thérapeutiques en fonction des biomarqueurs identifiés, les parcours de soins ainsi que le bénéfice clinique pour les patients dans différents types de tumeurs.

La mise en place de ce registre international, ciblant une large population de patients, facilitera la valorisation de sous-populations de patients présentant des tumeurs/altérations génomiques rares tels que *NTRK* et permettra ainsi un suivi de ces patients via la collecte de données associées.

Le registre a pour objectif de collecter différents types de données :

- Données démographiques
- Antécédents familiaux liés au cancer
- Antécédents de cancer ou de maladie infectieuse
- Description et suivi du cancer actuel
- Statut clinique
- Traitement(s) reçu(s) et réponse au(x) traitement(s)
- Procédures diagnostiques majeurs (imagerie, anatomo-pathologie etc.)
- Structure et recommandations de la RCP moléculaire

- Biomarqueurs
- Description et résultats du test NGS
- Données de tolérance
- Caractéristiques des médecins traitants (spécialité, années d'expérience, pays d'exercice et nombre de NGS prescrit par mois)

Le protocole a été rédigé en 2019, en concertation avec l'EMA. Une phase pilote a été lancée en 2020 dans 13 pays (dont 6 pays européens). Le premier patient a été inclus en août 2020 au Portugal. La phase d'extension (courant 2021) s'étendra dans 31 pays dont 15 européens. L'objectif est de comptabiliser 40 à 50 pays participants à travers le monde (Europe, Australie, Canada, Amérique Latine et Asie) avec plus de 15 000 patients inclus. Il est également envisagé de coupler ce registre à d'autres bases de données par la suite.

L'inclusion de patients français est planifiée pour le premier semestre 2021.

- **Etude clinique TAPISTRY (Tumor-Agnostic Precision Immuno-oncology and Somatic Targeting Rational for You)**

Une étude clinique Roche de phase II, ouverte, multicentrique, internationale, et multi-cohortes permettra de poursuivre l'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'entrectinib dans les tumeurs solides au stade localement avancé ou métastatique exprimant la fusion du gène *NTRK*.

Cette étude évaluera la tolérance et de l'efficacité de traitements ciblés (entrectinib, alectinib, ipatasertib, GDC-007, trastuzumab emtansine) ou d'immunothérapies (atézolizumab, trastuzumab emtansine) chez des patients présentant des tumeurs solides non résécables localement avancées ou métastatiques porteurs d'altérations génomiques oncogènes spécifiques (*ROS1*, *NTRK*, *ALK*, *AKT1/2/3*, *HER2*, *PIK3CA*) ou présentant une charge tumorale mutationnelle (TMB) élevée déterminé par un test NGS.

L'objectif principal est le taux de réponse (ORR) évalué par un comité de revue indépendant selon les critères d'évaluation RECIST v1.1.

Un premier patient vient d'être inclus en janvier 2021 en Australie et les résultats pour la cohorte *NTRK* sont prévus pour le 3<sup>ème</sup> trimestre 2022.

- **Etude clinique STARTRK-NG**

L'efficacité et la tolérance d'entrectinib est en cours d'évaluation dans un essai de phase I/II non comparative, chez des enfants et jeunes adultes n'ayant pas de traitement curatif en première ligne ou atteints de tumeurs solides récurrentes/réfractaires et de tumeurs primitives du SNC exprimant une fusion des gènes *NTRK* ou *ROS1*.

Cette étude internationale comprend quatre centres en France qui sont ouverts au recrutement, le premier patient ayant été inclus en 2<sup>ème</sup> trimestre 2016. Les résultats de cette étude sont prévus pour la fin de l'année 2029 au vu de la rareté des fusions.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La stratégie thérapeutique pour les tumeurs solides est habituellement orientée selon le type histologique. De ce fait, les patients ayant une tumeur avec une fusion d'un des gènes *NTRK* sont traités selon les recommandations par localisation tumorale ou type histologique, indépendamment de leur statut *NTRK*.

Les traitements de première intention pour les stades précoces (localisé) comprennent majoritairement la chirurgie et la radiothérapie et, plus spécifiquement pour les cancers thyroïdiens, l'iode radioactif.

Pour certains types de tumeurs pour lesquelles l'objectif thérapeutique est l'exérèse chirurgicale à visée curative, un traitement systémique pré-opératoire peut être recommandé dans l'objectif de rendre résécable une tumeur et pour réduire la morbidité liée à la chirurgie.

Au stade avancé, la prise en charge repose majoritairement sur un traitement systémique dont l'objectif principal est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie du patient. Plusieurs critères

interviennent dans la décision thérapeutique tels que l'histologie de la tumeur, l'état général du patient et ses comorbidités. Les options thérapeutiques diffèrent selon le type de cancer et la ligne de traitement. Globalement, il peut exister plusieurs lignes de traitements standards pour les stades localement avancés ou métastatiques. Par exemple, dans le cancer du sein avancé, les lignes de traitements peuvent être nombreuses en incluant plusieurs lignes d'hormonothérapies et chimiothérapies. A contrario, dans le fibrosarcome infantile et le carcinome des glandes salivaires, le nombre de lignes de traitement est plus restreint.

### **Place de ROZLYTREK (entrectinib) dans la stratégie thérapeutique :**

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

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

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

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

► 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.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer (tumeurs solides) à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ROZLYTREK (entrectinib) est mal établi considérant les données cliniques limitées issues d'une cohorte (n=71) parmi 6 incluses dans une étude panier (basket) de phase II non comparative, qui ne permettent pas de déterminer son intérêt clinique compte tenu des incertitudes liées notamment (cf. Rubrique 07.6 Résumé et Discussion) :

- à l'absence de comparaison formalisée par rapport à la prise en charge actuelle,
- 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 ;
- à la toxicité significative notée avec un recul limité dans le temps pour le suivi des patients et malgré la gravité des situations cliniques concernées.

► Il existe une alternative médicamenteuse disposant d'une prise en charge en France avec ciblage de la fusion du gène NTRK dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes des tissus mous (VITRAKVI, larotrectinib). Par ailleurs, en fonction du contexte plusieurs lignes de chimiothérapies peuvent être proposées ou des soins de support pour les situations d'impasse thérapeutique, il existe de ce fait, des alternatives thérapeutiques dans ces situations.

► 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, ROZLYTREK (entrectinib) 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 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 certains types histologique comme le fibrosarcome infantile,
- le besoin médical mal couvert voire non couvert selon la situation,

mais compte tenu :

- de l'absence de réponse apportée par ROZLYTREK (entrectinib) au vu des données préliminaires disponibles,
- 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,

ROZLYTREK (entrectinib) 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 ROZLYTREK (entrectinib) est INSUFFISANT pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM (patients adultes et chez les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène *NTRK* (*neurotrophic tyrosine receptor kinase*) ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de *NTRK*, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante).**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de ROZLYTREK (entrectinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Sans objet.

## **09.3 Population cible**

Sans objet.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 01/04/2021 Date d'examen : 30/06/2021 Date d'adoption : 21/07/2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>ROZLYTREK 100 mg, gélule</u> Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 302 129 9 8) <u>ROZLYTREK 200 mg, gélule</u> Boîte de 90 gélules (CIP : 34009 302 130 1 8)
<b>Demandeur</b>	Roche
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale procédure d'octroi : 31 juillet 2020 (procédure centralisée, AMM conditionnelle)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I 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)
<b>Code ATC</b>	L01XE56

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire