

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

*entrectinib***ROZLYTREK 100 mg, gélule****ROZLYTREK 200 mg, gélule****Nouvelle indication****► L'essentiel**

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Actuellement, le crizotinib est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique dans les CPNPC ROS1+. Dans son avis du 13 mai 2020, la Commission de la Transparence a estimé que le crizotinib n'avait pas de place dans le traitement de 1^{ère} ligne du CPNPC avancé ROS1. Avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du CPNPC avancé ROS1+ reposait sur la chimiothérapie associant un sel de platine à l'une des molécules suivantes : taxane, pemetrexed (dans le CPNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine. Le bevacizumab peut également être associé à cette chimiothérapie, dans le CPNPC non épidermoïde, chez les patients de score ECOG 0-1.

En 2^{ème} ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib ou une chimiothérapie à base de sel de platine.

Place du médicament

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),
- **l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de ROZLYTREK (entrectinib) dans les CPNPC ROS1+ vis-à-vis des alternatives disponibles (chimiothérapie ou crizotinib), notamment alors qu'une étude de comparaison directe était possible,**
- **la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celles des EI de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux (56%),**

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, ROZLYTREK (entrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste 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	ROZLYTREK (entrectinib) est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.
ASMR	Sans objet.
ISP	ROZLYTREK (entrectinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), - l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de ROZLYTREK (entrectinib) dans les CPNPC ROS1+ vis-à-vis des alternatives disponibles (chimiothérapie ou crizotinib), notamment alors qu'une étude de comparaison directe était possible, - la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celles des EI de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux (56%), <p>la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, ROZLYTREK (entrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste 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.

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'extension d'indication obtenue le 31/07/2020 : « en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1 ».

ROZLYTREK (entrectinib) est un inhibiteur de tyrosines kinases codées par les gènes NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 et ALK.

Le 31/07/2020, ROZLYTREK (entrectinib) a obtenu une AMM conditionnelle dans deux indications distinctes :

- en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1 (concernée par la présente évaluation) ;
- 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,
 - o non précédemment traités par un inhibiteur NTRK
 - o lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante.

Cette seconde indication n'est pas concernée par la présente évaluation, et fait l'objet d'une évaluation distincte par la Commission.

A noter que l'EMA a demandé la réalisation d'une **étude d'efficacité post-autorisation (PAES)** afin de mieux caractériser l'efficacité de l'entrectinib, notamment chez les patients ayant une atteinte initiale du système nerveux central. Une **étude randomisée contrôlée versus crizotinib devra être réalisée** chez les patients naïfs de traitement, atteints d'un CPNPC RPS1+. Les résultats sont attendus pour le 31/12/2027.

02 INDICATIONS

« Rozlytrek est indiqué en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.

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 un inhibiteur NTRK
- lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP)¹ »

¹ Cette indication fait l'objet d'une évaluation séparée

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Rozlytrek doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Sélection des patients

[...]

Cancer du poumon non à petites cellules ROS1+

Un test validé est requis pour la sélection des patients atteints de CPNPC ROS1+. Le statut ROS1+ doit être établi avant l'instauration du traitement par Rozlytrek (voir rubrique 5.1 du RCP).

Posologie

Adultes

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

[...]

Durée du traitement

Il est recommandé de traiter les patients par Rozlytrek jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

[...]

Mode d'administration

Rozlytrek est administré par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières, et ne doivent pas être ouvertes, ni dissoutes puisque le contenu des gélules est très amer. Rozlytrek peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP) mais ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5 du RCP) ».

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme².

Le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Les formes les plus fréquentes de CPNPC sont :

- les carcinomes épidermoïdes (15% à 25% des cas)
- les carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes, et carcinomes à grandes cellules notamment

Une prise en charge systémique est nécessaire au stade métastatique. Elle est notamment orientée par la présence ou non d'altérations moléculaires. Les recommandations françaises préconisent d'effectuer cette recherche d'altérations moléculaires (notamment EGFR, ALK, BRAF et ROS1) avant de débiter la 1^{ère} ligne de traitement³.

² INCa – Le cancer du poumon en chiffres. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon> (consulté le 10/05/2021)

³ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique – Cancer bronchique non à petites cellules. Disponible en ligne : https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2021/03/CBNPC_2021_VDEF.pdf (consulté le 12/05/2021)

L'altération de ROS1 est retrouvée dans les cancers bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes (type adénocarcinome)⁴. Les CPNPC ROS1+ représenteraient 1 à 2% des cas de CPNPC⁵. Actuellement, le crizotinib est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique dans les CPNPC ROS1+. Dans son avis du 13/05/2020, la Commission de la Transparence a estimé que le crizotinib n'avait pas de place dans le traitement de 1^{ère} ligne du CPNPC avancé ROS1 (SMR insuffisant) mais qu'il avait une place en 2^{ème} ligne (SMR faible)⁶. Avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du CPNPC avancé ROS1+ reposait sur la chimiothérapie associant un sel de platine à l'une des molécules suivantes : taxane, pemetrexed (dans le CPNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine⁷. Le bevacizumab peut également être associée à cette chimiothérapie, dans le CPNPC non épidermoïde, chez les patients de score ECOG 0-1⁸.

En 2^{ème} ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib, si non utilisé en 1^{ère} ligne ou une chimiothérapie à base de sel de platine.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (crizotinib et chimiothérapie). Malgré ces traitements, le pronostic du CPNPC métastatique est sombre, avec une survie à 5 ans comprise entre 15% et 50% chez les patients éligibles aux thérapies ciblées ou à l'immunothérapie⁹. Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ROZLYTREK (entrectinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1.

05.1 Médicaments

⁴ Bergethon K et al. ROS1 Rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 2012

⁵ EPAR – ROZLYTREK. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rozlytrek-epar-public-assessment-report_en.pdf (consulté le 10/05/2021)

⁶ XALKORI – Avis du 13/05/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18042_XALKORI_ROS1_PIC_REEV_AvisDef_CT18042.pdf (consulté le 12/05/2021)

⁷ Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018 (15/09/2020 updated version)

⁸ AVASTIN – Avis du 25/05/2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14880_AVASTIN_poumon_PIC_REEV_Avis3_CT14880.pdf (consulté le 12/05/2021)

⁹ NCCN clinical practice guidelines in oncology – Non small cell lung cancer 2021

NOM (DCI) Laboratoire	CPT+ identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
XALKORI (crizotinib) Pfizer	Oui	Cancer du poumon non à petites cellules ROS1 (Proto-Oncogène 1, Receptor Tyrosine Kinase) - positif et avancé	13/05/2020 (Réévaluation)	Insuffisant (1 ^{ère} ligne) Faible (2 ^{ème} ligne et plus)	Compte tenu : - des données cliniques limitées du crizotinib (XALKORI) avec un niveau de preuve faible (cohortes non comparatives issues d'études de phase I et II portant sur un critère intermédiaire), - de l'absence de données comparatives robustes, directes ou indirectes, par rapport à la chimiothérapie habituellement utilisée chez les patients atteints de CPNPC avec réarrangement ROS1 alors qu'une comparaison avait été demandée par la Commission, - de l'absence de donnée solide sur la valeur pronostique de la positivité du ROS1, La Commission considère que XALKORI (crizotinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique	Non (1 ^{ère} ligne) Oui (2 ^{ème} ligne et plus)
Génériques du cisplatine (Accord, Mylan, Teva)	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques du carboplatine (Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva)	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et génériques (Accord, Arrow, Sandoz)	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules	Oui
GEMZAR (gemcitabine) Lilly et génériques (Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun)	Non	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA*	NA*	NA*	Oui

TAXOTERE (docetaxel) Sanofi et génériques (Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine	
TAXOL (paclitaxel) BMS et génériques (Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz)	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*	Oui
ALIMTA (pemetrexed) Lilly et génériques (Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva)	Non	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CNNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
AVASTIN (bévacizumab) Roche et génériques (Amgen, Pfizer, Samsung)	Non	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
TECENTRIQ (atezolizumab) Roche	Non	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine	Oui

‡classe pharmaco-thérapeutique, * inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ROZLYTREK (entrectinib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'était pas attendu de comparaison directe avec XALKORI (crizotinib) à la date de la présente évaluation¹⁰.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ROZLYTREK (entrectinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large, non limité aux patients non précédemment traités par inhibiteurs de ROS1 : « *Adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are ROS1-positive* ».

► Prise en charge

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

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	
Etats-Unis	Oui (15/08/19)	Population de l'AMM (FDA)
Québec	Oui (05/11/2020)	Population de l'AMM
Canada	Oui (27/01/2021)	Population de l'AMM

Au Royaume-Uni, le NICE a recommandé la prise en charge de ROZLYTEK (entrectinib), et a considéré qu'il s'agissait d'une option de traitement chez les patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1+¹¹.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ROZLYTREK (entrectinib) repose sur 3 études cliniques « basket » réalisées chez des patients atteints d'une tumeur solide avancée ou métastatique et ayant un réarrangement des gènes NTRK, ROS1 ou ALK.

Ces études n'étaient pas limitées au cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) ROS1+. Sauf indication contraire, seules les données concernant les patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1+ seront analysées dans ce dossier :

¹⁰ AMM du XALKORI (crizotinib) dans le CPNPC ROS1+ : 25/08/2016, 1^{ère} inclusion dans l'étude STARTRK-2 : 16/11/2015

¹¹ NICE – ROZLYTREK. Disponible en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta643/resources/entrectinib-for-treating-ros1-positive-advanced-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82609136509381> (consulté le 17/05/2021)

- Une étude de phase I (ALKA, 1^{ère} administration chez l'Homme), non comparative, avec escalade de dose, dont l'objectif principal était de déterminer la toxicité dose-limitante (*DLT, dose-limiting toxicity*) au cycle 1 et la dose maximale tolérée (*MTD, maximal tolerated dose*) chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avancée ou métastatique.
- Une étude de phase I (STARTRK-1), non comparative, avec escalade de dose et cohorte d'expansion, dont l'objectif principal était de déterminer la toxicité limitant la dose (*DLT, dose-limiting toxicity*) au cycle 1, la dose maximale tolérée (*MTD, maximal tolerated dose*) et la dose recommandée pour la phase II (*RP2D, recommended phase II dose*) chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avancée ou métastatique avec altérations NTRK, ROS1 ou ALK.
- Une étude de phase II (STARTRK-2), non comparative, dont l'objectif principal était d'estimer le taux de réponse objective (*ORR, objective response rate*), évalué par un comité indépendant, chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avancée ou métastatique avec altérations NTRK, ROS1 ou ALK.

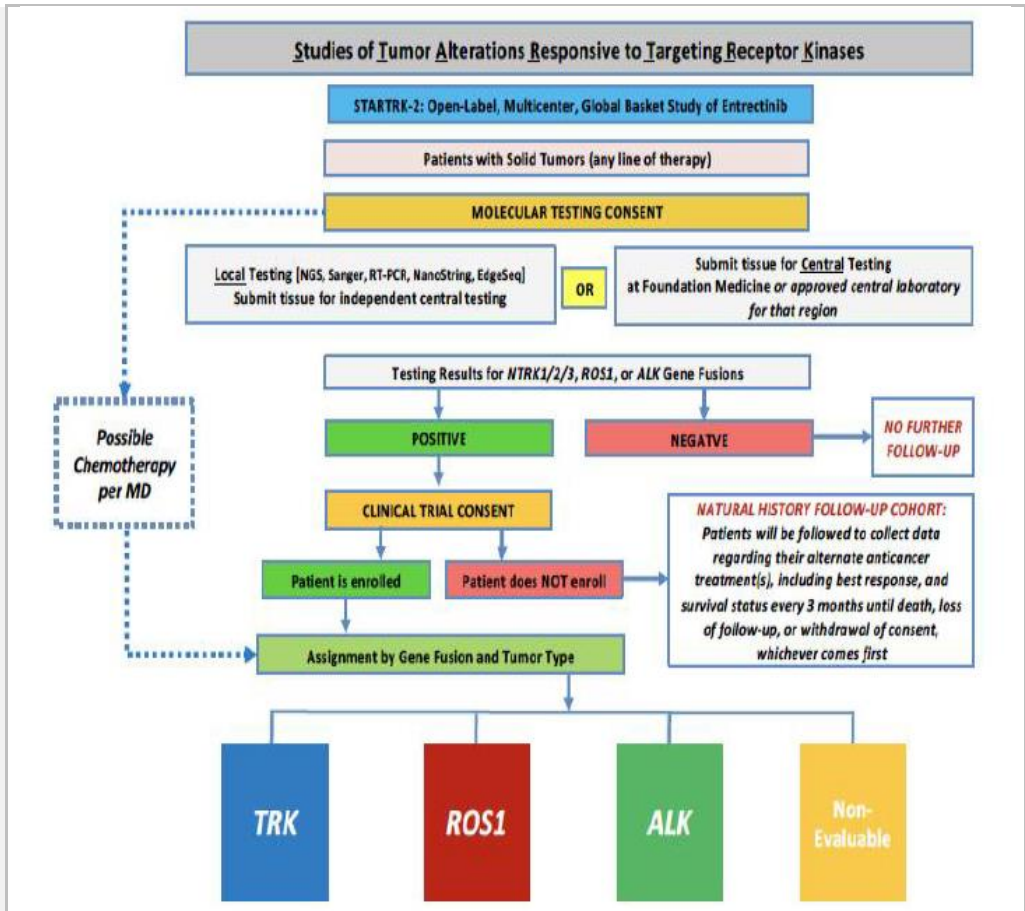
Le laboratoire a également fourni les résultats de comparaisons indirectes, qui seront détaillés au paragraphe correspondant.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude STARTRK-2

Référence	An open-label, multicenter, global phase 2 basket study of entrectinib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic solid tumors that harbor NTRK1/2/3, ROS1, or ALK gene rearrangements
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02568267
Objectif principal de l'étude	Estimer le taux de réponse objective, évalué par un comité de relecture indépendant, chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide avancée ou métastatique avec altérations NTRK, ROS1 ou ALK
Type de l'étude	Étude « basket » de phase 2 , non comparative, multicentrique
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : 16/11/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31/05/2018 Etude conduite dans 84 centres dans 15 pays (dont 10 centres en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge \geq 18 ans - tumeur solide localement avancée ou métastatique avec altération NTRK1/2/3, ROS1 ou ALK - absence de mutation EGFR ou KRAS - maladie évaluable selon les critères RECIST 1.1 - naïfs de traitement inhibiteurs de TRK, ROS1 ou ALK - chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+ ou ALK+, un traitement antérieur par crizotinib était permis, uniquement chez les patients ayant une progression uniquement au niveau du système nerveux central - inclusion possible en cas d'atteinte du système nerveux central (dont leptoméningite carcinomateuse) asymptomatique ou traitée et contrôlée (utilisation d'inducteur enzymatique non autorisée) - ECOG \leq 2
Principaux critères de non -inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent personnel ou familial d'atteinte osseuse congénitale, d'ostéopénie ou d'anomalie du métabolisme osseux - insuffisance cardiaque symptomatique ou FEVG \leq 50% - QT long - facteurs de risque de torsade de pointes (antécédent familial de QT long) - neuropathie sensitive périphérique de grade \geq 2 - maladie gastro-intestinale active - pneumopathie interstitielle, fibrose ou fibrose induite par inhibiteur de tyrosine kinase

Schéma de l'étude



Traitement étudié

Les patients recevaient de l'entrectinib, 600 mg par jour (3 capsules de 200 mg), par voie orale. Un cycle de traitement durait 4 semaines (28 jours). Des diminutions de posologies (400 mg ou 200 mg) étaient prévues en cas de survenue d'événement indésirable.

Pour les patients avec des métastases du système nerveux central, ayant déjà reçu au moins 2 cycles d'entrectinib, sans événement indésirable de grades ≥ 2 et ayant une maladie stable selon les critères RECIST 1.1, une augmentation de la posologie à 800 mg par jour pouvait être envisagée, à discrétion de l'investigateur et après discussion avec le promoteur.

Le traitement par entrectinib devait être maintenu jusqu'à la survenue d'une progression (comité de relecture indépendant), la survenue d'une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement du patient. A noter que les patients pouvaient continuer à recevoir de l'entrectinib après progression, si le patient estimait en tirer un bénéfice clinique. Cette décision était soumise à la validation du promoteur et de l'investigateur.

Critère de jugement principal

Taux de réponse objective évalué par un comité de relecture indépendant, selon les critères RECIST 1.1 et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle confirmée.

La réponse était considérée comme confirmée si elle persistait au moins 4 semaines.

Critères de jugement secondaires

- durée de réponse : définie comme le délai entre la réponse objective (cf. critère principal) et la progression ou le décès
- délai jusqu'à la réponse : défini comme le délai entre la 1^{ère} dose d'entrectinib et la réponse objective (cf. critère principal)
- taux de bénéfice clinique : défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable, 6 mois après la 1^{ère} dose d'entrectinib
- taux de réponse intracrânienne : pour les patients ayant une atteinte initiale mesurable du système nerveux central, critère composite selon les critères RECIST CNS ou RANO, l'utilisation de corticoïde et l'état clinique
- survie sans progression intracrânienne : pour les patients ayant une atteinte initiale mesurable du système nerveux central, définie comme le délai entre la 1^{ère} dose d'entrectinib et la progression au niveau du système nerveux central ou le décès toutes causes

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>survie sans progression au niveau du système nerveux central</u> : définie comme le délai entre la 1^{ère} dose d'entrectinib et la progression au niveau du système nerveux central, selon les critères RANO¹² ou RANO-BM, ou le décès toutes causes - <u>survie sans progression</u> : définie comme le délai entre la 1^{ère} dose d'entrectinib et la progression ou le décès toutes causes - <u>survie globale</u> : définie comme le délai entre la 1^{ère} dose d'entrectinib et le décès toutes causes - <u>qualité de vie</u> : évaluée par le QLQ-C30 et des questionnaires spécifiques à la localisation tumorale : QLQ-LC13 pour le CPNPC
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'étude a été planifiée selon les 2 hypothèses suivantes :</p> <ol style="list-style-type: none"> a) le taux de réponse objective est de 20% sans traitement par entrectinib (<i>standard of care</i>) b) un taux de réponse objective de 40% est considéré comme une amélioration cliniquement significative, par rapport au <i>standard of care</i> <p>L'analyse de l'objectif principal (taux de réponse objective) a été planifiée en plusieurs étapes pour les patients CPNPC ROS1+,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plan à 2 étapes avec analyses séquentielles (<i>2-stage sequential testing design</i>) : <ol style="list-style-type: none"> a. 13 patients devaient d'abord être inclus : si au moins 4 répondeurs (réponse complète ou réponse partielle) étaient comptabilisés parmi eux, cette première étape était considérée comme un succès. b. En cas de succès de l'étape précédente, jusqu'à 49 nouveaux patients pouvaient être inclus : si au moins 14 répondeurs étaient comptabilisés, cette seconde étape était considérée comme un succès. <p>Sous l'hypothèse d'un taux de réponse objective de 20%, la probabilité d'arrêter l'étude dans la 1^{ère} phase était de 75%. Sous l'hypothèse d'un taux de réponse objective de 40%, la probabilité d'arrêter l'étude était de 17%.</p> 2. En cas de succès de l'étape précédente, 90 patients supplémentaires étaient inclus, permettant d'avoir une puissance de 80% de rejeter l'hypothèse nulle d'un taux de réponse objective ≤ 50%, si le vrai taux de réponse objective était d'au moins 65% (α unilatéral à 2,5%). <p>Le choix du taux de réponse objective >50% a été effectuée après analyse de la littérature, concernant le taux attendu sous crizotinib.</p> <p>Au total, environ 150 patients (49+13+90) devaient être inclus.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Taux de réponse objective : la proportion de patients ayant eu une réponse objective a été estimée, avec son IC95% correspondant (méthode de Clopper-Pearson).</p> <p>Analyse de survie : les critères secondaires analysés avec une analyse de survie, ont été analysés selon la méthode de Kaplan-Meier</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Tolérance : la population de tolérance était composée de tous les patients ayant reçu au moins une dose d'entrectinib</p> <p>Critères d'efficacité : les critères d'efficacité ont été analysés chez les patients de la population de tolérance ayant : 1) une maladie mesurable initiale et, 2) au moins 12 mois de suivi post-réponse chez les patients répondeurs, et 3) naïfs de traitement par inhibiteur de ROS1 (crizotinib)</p> <p>L'analyse principale d'efficacité chez les patients CPNPC ROS1+ a été planifiée après l'inclusion d'au moins 50 patients naïfs dans les 2 étapes du plan séquentiel (cf. ci-dessus), et avec un recul d'au moins 12 mois post-réponse, chez les patients ayant eu une réponse complète ou partielle.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Septembre 2016 : ajout de la possibilité d'augmentation de posologie à 800 mg/jour (métastases du système nerveux central) - Aout 2017 : augmentation du nombre de patients CPNPC ROS1+ recrutés à la dernière étape, à 90 patients

¹² RANO : response assessment in neuro-oncology

Résultats :

Analyses et gels de données

- **Données du 31/05/2018** : correspondant à l'analyse principale d'efficacité de l'étude **STARTRK-2**. Conformément au plan d'analyse statistique, cette analyse a été effectuée après l'inclusion d'au moins 50 patients, et 12 mois de suivi minimum post-réponse pour les patients ayant eu une réponse complète ou partielle.
- **Données du 01/05/2019** : correspondant à une analyse exploratoire de suivi de l'étude **STARTRK-2**.

Effectifs initiaux

Au 31/05/2018, 207 patients avaient été inclus dans l'étude STARTRK-2 (date de dernière inclusion : 30/11/2017). Au total, 105 patients avaient un CPNPC ROS1+, dont 96 (91%) avaient une maladie initiale mesurable.

Principales caractéristiques des patients CPNPC ROS1+ à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était de 54 ans, et 57% des patients étaient des femmes. Les patients avaient majoritairement un stade ECOG 0 (38%) ou 1 (49%), et n'avaient jamais fumé (56%). La quasi-totalité des patients avaient une maladie au stade métastatique (96%), et 51% des patients avaient des métastases cérébrales.

Tableau 1. Caractéristiques des patients CPNPC ROS1+ à l'inclusion dans l'étude STARTRK-2

	Etude STARTRK-2 (N=105)
Age, ans	
Médiane (min-max)	54 (15-86)
Sexe, n (%)	
Femme	60 (57%)
BMI, kg/m²	
Médiane (min-max)	24 (16-44)
Tabagisme, n (%)	
Actuel	4 (4%)
Passé	42 (40%)
Non-fumeur	59 (56%)
ECOG, n (%)	
0	36 (38%)
1	47 (49%)
2	12 (13%)
Délai depuis le diagnostic, mois	
Médiane (min-max)	10 (1-200)
Stade lors du diagnostic, n (%)	
I	8 (8%)
II	3 (3%)
III	16 (15%)
IV	77 (74%)
Extension, n (%)	
Localement avancée	4 (4%)
Métastatique	101 (96%)
Localisations des métastases*, n (%)	
Ganglionnaire	72 (69%)
Cérébrale	53 (51%)
Pulmonaire	50 (48%)
Osseuse	42 (40%)
Hépatique	21 (20%)
Traitements antérieurs, n (%)	
Antinéoplasique	78 (74%)

Totaux potentiellement 100% du fait des arrondis ; * plusieurs localisations possibles par patient

Critères de jugement principal : taux de réponse objective, évaluée par un comité de relecture indépendant

► Analyse principale : données du 31/05/2018

Parmi les 105 patients CPNPC ROS1+, 37 patients remplissaient les critères pour être inclus dans l'analyse d'efficacité (naïfs de traitement inhibiteur de ROS1, maladie mesurable initiale, au moins 12 mois de suivi post-réponse).

La population d'efficacité pour le critère de jugement principal était donc composée de 37 patients. Le suivi médian était de 15,5 mois (min-max : 0,8-25,3).

L'évaluation de la réponse par le comité de relecture indépendant a mis en évidence une réponse confirmée complète ou partielle, chez 28 patients, soit un taux de réponse objective de 76% [IC95% : 59-88]. Il s'agissait en majorité de réponse partielle (27 patients sur 28).

A noter que 3 patients ont eu une maladie progressive.

► Analyse exploratoire : données du 01/05/2019

Au 01/05/2019, 78 patients remplissaient les critères pour être inclus dans l'analyse d'efficacité. Le taux de réponse objective a été similaire à celui de l'analyse principale : 72% [IC95% : 60-81]. Il s'agissait en majorité de réponse partielle (60%).

A noter que 7 patients (9%) ont eu une maladie progressive.

► Critères de jugement secondaires

Les résultats sur ces critères sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Critères de jugements secondaires de l'étude STARTRK-2

	Gel de données du 31/05/2018 (N=37)	Gel de données du 01/05/2019 (N=78)
Durée de réponse, mois		
Médiane [IC95%]	NE [9,2-NE]	14,9 [11,4-NE]
Taux de bénéfice clinique, n (%)		
Réponse complète, réponse partielle ou maladie stable	28 (76%)	57 (73%)
Survie sans progression au niveau du système nerveux central, mois		
Médiane [IC95%]	NE [13,6-NE]	24,8 [15,1-30,8]
Survie sans progression, mois		
Médiane [IC95%]	15,7 [8,3-NE]	15,7 [10,0-21,1]
Survie globale, mois		
Médiane [IC95%]	NE [NE]	30,8 [28,3-NE]
Taux de réponse intracrânienne, n(%)	N=17	N=31
Réponse intracrânienne	9 (53%)	15 (48%)
Survie sans progression intracrânienne, mois	N=17	N=31
Médiane [IC95%]	7,7 [3,0-NE]	8,3 [3,8-16,1]

A noter que chez les patients n'ayant pas de métastases cérébrales détectées à l'inclusion (imagerie initiale systématique), une imagerie cérébrale n'était réalisée qu'en cas d'indication clinique. Chez les patients ayant des métastases cérébrales initiales, une imagerie cérébrale était réalisée systématiquement lors de chaque évaluation tumorale (J1 du cycle 1, puis toutes les 8 semaines). La détection des progressions au niveau du système nerveux central a donc pu être retardée chez les patients n'ayant pas de métastases cérébrales à l'inclusion, et la durée de survie correspondante surestimée.

Note : Compte tenu du nombre limité de patients ayant une atteinte cérébrale initiale dans les analyses d'efficacité et des limites concernant l'évaluation de la survie sans progression au niveau du système nerveux central, l'EMA a demandé la réalisation d'une étude post-autorisation. L'étude envisagée est une étude randomisée (1:1), en ouvert, comparant l'entrectinib et le crizotinib, en 1^{ère} ligne (patients naïfs) chez des patients atteints d'un CPNPC ROS1+. Une proportion minimum de 30% de patients ayant une atteinte cérébrale initiale (métastases) devra être respectée¹³. Les résultats sont attendus pour 2027.

¹³ EPAR ROZLYTREK

7.1.2 Etudes ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2 : données groupées

En complément de l'analyse des résultats de l'étude STARTRK-2 (ci-dessus), le laboratoire a également fourni les résultats d'analyses groupées, en utilisant les données des patients atteints d'un CPNPC ROS1+, issus des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2.

A noter que ces analyses groupées n'étaient pas prévues par les protocoles de ces études, et ont été planifiées en février 2017, après le démarrage de l'étude STARTRK-2 et alors que les résultats des études ALKA et STARTRK-1 étaient déjà connus¹⁴. **Il s'agit donc d'analyses planifiées a posteriori.**

Les patients issus des études ALKA et STARTRK-1 étaient les patients atteints d'un CPNPC ROS1+, ayant reçu au moins une dose d'entrectinib, n'ayant pas reçu de crizotinib auparavant, ayant une maladie initiale mesurable et au moins 12 mois de suivi post-réponse.

La chronologie de ces différentes analyses est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Chronologie des analyses groupées des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2

	Analyse groupée 1 N=94	Analyse groupée 2 N=161
Date de dernière inclusion	30/11/2017	31/10/2018
Date de fin de suivi	01/05/2019	01/05/2019
Durée de suivi	≥ 12 mois	≥ 6 mois
Nombre de patients issus de l'étude ALKA	9	9
Nombre de patients issus de l'étude STARTRK-1	7	7
Nombre de patients issus de l'étude STARTRK-2	78	145

L'analyse groupée 1 correspond à l'analyse exploratoire de suivi de l'étude STARTRK-2 (détaillée précédemment), à laquelle a été ajoutée les données de 16 patients des études ALKA et STARTRK-1.

L'analyse groupée 2, correspond à l'analyse des patients de l'étude STARTRK-2, inclus jusqu'au 31/10/2018, pour lesquels le suivi minimum nécessaire a été abaissé à 6 mois (au lieu de 12 mois dans les analyses précédentes). Les données des 16 patients des études ALKA et STARTRK-1 ont également été ajoutées.

Les caractéristiques des patients inclus dans ces différentes analyses sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Caractéristiques des patients inclus dans les analyses groupées des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2, atteints d'un CPNPC ROS1+

¹⁴ Article soumis en 2016, accepté en janvier 2017 : Drillon A et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-trk, ros1, and alk inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017

	Analyse groupée 1 N=94	Analyse groupée 2 N=161
Age, ans		
Médiane (min-max)	53 (27-86)	54 (20-86)
Sexe, n (%)		
Femme	60 (64%)	104 (65%)
BMI, kg/m²		
Médiane (min-max)	24 (16-44)	24 (16-46)
Tabagisme, n (%)		
Actuel	4 (4%)	7 (4%)
Passé	34 (36%)	53 (33%)
Non-fumeur	56 (60%)	101 (63%)
ECOG, n (%)		
0	46 (49%)	66 (41%)
1	41 (44%)	79 (49%)
2	11 (12%)	16 (10%)
Délai depuis le diagnostic, mois		
Médiane (min-max)	7 (1-200)	7 (1-200)
Stade lors du diagnostic, n (%)		
I	5 (6%)	6 (4%)
II	3 (4%)	9 (6%)
III	16 (19%)	24 (16%)
IV	33 (81%)	111 (73%)
Extension, n (%)		
Localement avancée	1 (1%)	3 (2%)
Métastatique	93 (99%)	158 (98%)
Localisations des métastases*, n (%)		
Ganglionnaire	71 (76%)	112 (70%)
Cérébrale	40 (43%)	53 (33%)
Pulmonaire	54 (57%)	81 (50%)
Osseuse	37 (39%)	60 (37%)
Hépatique	18 (19%)	26 (16%)
Traitements antérieurs, n (%)		
Antinéoplasique	71 (76%)	115 (71%)

Totaux potentiellement 100% du fait des arrondis ; * plusieurs localisations possibles par patient

A noter que parmi les 9 patients issus de l'étude ALKA, 5 d'entre eux ont reçu une posologie d'entrectinib différente de celle de l'AMM (4 patients ont reçu une posologie supérieure à celle de l'AMM : entre 650 mg/j et 2600 mg/j, et 1 patient a reçu une posologie inférieure à celle de l'AMM de 400 mg/j). Parmi les 7 patients issus de l'étude STARTRK-1, 1 patient a reçu une posologie supérieure à celle de l'AMM : 800 mg/j.

Les résultats de ces analyses groupées sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Résultats des analyses groupées des études ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2 chez les patients atteints d'un CPNPC ROS1+

	Analyse groupée 1 N=94	Analyse groupée 2 N=161
Taux de réponse objective, n (%)		
Réponse objective (complète ou partielle)	69 (73%)	108 (67%)
Durée de réponse, mois		
Médiane [IC95%]	16,5 [14,6-28,6]	15,7 [13,9-28,6]
Taux de bénéfice clinique, n (%)		
Réponse complète, réponse partielle ou maladie stable	70 (75%)	114 (71%)
Survie sans progression au niveau du système nerveux central, mois		
Médiane [IC95%]	24,8 [16,1-NE]	24,8 [1-,1-NE]
Survie sans progression, mois		
Médiane [IC95%]	16,8 [12,0-21,4]	15,7 [11,0-21,1]
Survie globale, mois		
Médiane [IC95%]	NE [28,3-NE]	NE [28,3-NE]
Taux de réponse intracrânienne, n (%)	N=34	N=46
Réponse intracrânienne	17 (50%)	24 (52%)
Survie sans progression intracrânienne, mois	N=34	N=46
Médiane [IC95%]	7,7 [4,6-15,7]	8,3 [4,6-17,4]

A noter une diminution de l'estimation ponctuelle du taux de réponse objective (critère de jugement principal de l'étude STARTRK-2) entre l'analyse des 53 premiers patients de l'étude STARTRK-2 et l'analyse groupée de 161 patients : le taux passant de 76% [IC95% : 59-88] à 67% [IC95% : 59-74].

Compte tenu du caractère *post-hoc* des analyses groupées, ces résultats sont purement exploratoires.

7.1.3 Données de comparaisons indirectes

La publication des données de comparaisons indirectes a également été fournie¹⁵.

Une recherche systématique de la littérature a été réalisée afin d'identifier les études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'entrectinib, du crizotinib ou de la chimiothérapie chez des patients atteints d'un CPNPC ROS1+ ou ALK+. La faisabilité d'une comparaison indirecte a ensuite été évaluée.

Lorsqu'elles étaient estimées réalisables, les comparaisons ont été réalisées selon la méthode de *MAIC (matching-adjusted indirect comparison)*.

Au total, 3 comparaisons indirectes ont été effectuées, et seront décrites ci-dessous. A noter que pour le groupe entrectinib, 53 patients issus des études ALKA, STRATR-1 et STARTRK-2 ont été inclus. Il s'agissait des 37 patients inclus de l'étude STARTRK-2, pour l'analyse principale, auxquels ont été ajoutés les 16 patients issus des études ALKA et STARTRK-1.

7.1.3.1 Comparaison indirecte versus sel de platine + pemetrexed, puis pemetrexed seul en entretien, en 1^{ère} ligne

Les patients traités par platine + pemetrexed étaient issus de l'étude ASCEND 4¹⁶. Il s'agissait d'une étude randomisée, réalisée en ouvert ayant comparé l'efficacité et la tolérance du céritinib à une chimiothérapie standard de première ligne, incluant un sel de platine associé au pemetrexed suivi d'un traitement d'entretien avec le pemetrexed, chez des patients adultes ayant un **CBNPC ALK+** localement avancé ou métastatique.

Compte tenu :

- de l'absence de démonstration que l'efficacité des différents traitements dans la population ALK+ puisse être utilisée comme un proxy de celle dans la population ROS1+,
- du fait qu'il ne soit pas possible de quantifier (en vue d'un éventuel ajustement), la différence d'efficacité liée à ses anomalies ALK et ROS1,

¹⁵ Chu P et al. Matching-adjusted indirect comparison: entrectinib versus crizotinib in ROS1 fusion-positive non-small cell lung cancer. J Comp Eff Res 2020

¹⁶ Soria JC et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2017

les résultats de cette comparaison indirecte ne seront pas détaillés du fait de la forte incertitude concernant leur extrapolation à la population ROS1+.

7.1.3.2 Comparaison indirecte versus pemetrexed, en 2^{ème} ligne

Les patients traités par platine + pemetrexed étaient issus de l'étude PROFILE 1007¹⁷. Il s'agissait d'une étude randomisée, réalisée en ouvert ayant comparé l'efficacité et la tolérance du crizotinib à une chimiothérapie standard par pemetrexed ou docetaxel, après échec d'un premier traitement par chimiothérapie à base de platine, chez des patients adultes ayant un **CBNPC ALK+** localement avancé ou métastatique.

Pour les mêmes raisons que celles précédemment évoquées, les résultats de cette comparaison ne seront pas détaillés.

7.1.3.3 Comparaison indirecte versus crizotinib

Les patients traités par crizotinib étaient issus de l'étude PROFILE 1001¹⁸. Il s'agissait d'une étude de phase I, non comparative, ayant évalué le crizotinib chez des patients atteints d'un CPNPC. Seuls les 53 patients atteints d'un CPNPC ROS1+ ont été inclus pour la comparaison indirecte.

Les variables suivantes ont été utilisées pour l'ajustement : sexe, stade ECOG, tabagisme, âge, stade à l'inclusion (dont la présence de métastase cérébrale) et patient naïf de traitement.

La proportion de patients atteints de métastase cérébrale n'étant pas connue dans l'étude PROFILE 1001, 3 scénarios de proportions ont été envisagés, selon les données mises en évidence dans la littérature avec le crizotinib, en vie réelle ou en considérant que la proportion était identique à celle de la population traitée par entrectinib.

Après ajustement, les résultats de la comparaison indirecte ont suggéré :

- l'absence de différence significative en termes de survie globale, quel que soit le scénario de proportion de métastase cérébrale,
- l'absence de différence significative en termes de survie sans progression, quel que soit le scénario de proportion de métastase cérébrale,
- un taux de réponse objective plus important dans le groupe entrectinib : 81% par rapport à 62% ou 80% par rapport à 62%, selon les scénarios.

Cependant, compte tenu de l'utilisation exclusive de données issues de phases précoces (phase I/II pour les études d'entrectinib, et phase I pour l'étude PROFILE 1001) de faibles effectifs, la validité de cette comparaison indirecte ne peut être assurée¹⁹.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients n'a été analysée que dans l'étude STARTRK-2 à l'aide du questionnaire générique QLQ-C30 et du questionnaire spécifique QLQ-C13 (cancer du poumon).

En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par entrectinib sur la qualité de vie.

Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie, qui ne seront pas décrits.

07.3 Tolérance

¹⁷ Shaw AT et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. NEJM 2013

¹⁸ Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. NEJM 2014

¹⁹ Hastswell AJ et al. The effect of model misspecification in unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC): results of a simulation study. Value in Health 2020

7.3.1 Données issues des études cliniques ALKA, STARTRK-1 et STARTRK-2

Deux résultats de tolérance ont été fournis pour les patients atteints d'un CPNPC ROS1+ :

- les résultats de tolérance issus des données de l'étude STARTRK-2, lors de l'analyse principale d'efficacité (données du 31/05/2018)
- les résultats de tolérance issus des données de l'analyse groupée des patients adultes atteints d'un CPNPC ROS1+ (données du 31/10/2018)

Pour rappel, la population de tolérance était composée de tous les patients ayant reçu au moins une dose d'entrectinib soit 105 patients pour l'étude STARTRK-2, et : 210 patients pour l'analyse groupée.

Compte tenu de :

- la présence de patients ayant reçu une posologie d'entrectinib différente de celle de l'AMM dans l'analyse groupée de tolérance et ;
- la présence de patients n'étant pas naïfs de traitement anti-ROS1 dans l'analyse groupée de tolérance (hors AMM évaluée)

seuls les résultats de tolérance issus de l'étude STARTRK-2 seront présentés (n=105).

Au 31/05/2018, la durée médiane de traitement a été de 8,3 mois (min-max : 0-21), et tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

La fréquence d'EI graves (EIG) a été de 34%, et celle des EI de grades ≥ 3 de 56%. Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude STARTRK-2, au 31/05/2018

	Population de tolérance N=105
Constipation	56 (53%)
Dysgueusie	45 (43%)
Etourdissement (vertige)	41 (39%)
Diarrhée	39 (37%)
Prise de poids	33 (31%)
Fatigue	31 (30%)
Dyspnée	31 (30%)
Œdème périphérique	29 (27%)
Augmentation de la créatininémie	29 (27%)
Nausées	23 (21%)
Fièvre	21 (20%)
Arthralgie	21 (20%)
Anémie	21 (20%)

La proportion d'EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement a été de 9%. La proportion d'EI ayant entraîné une réduction de dose a été de 34%.

Au total, 5 patients (5%) ont eu un EI évoluant vers le décès. Il s'agissait d'une pneumonie, d'un sepsis, d'un choc cardiogénique, d'un accident vasculaire cérébral et d'un choc septique. Aucun de ces décès n'a été estimé lié à l'entrectinib par l'investigateur (étude en ouvert).

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

Le résumé des risques du PGR de ROZLYTREK (entrectinib) version 2.0 du 31/10/2018 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Insuffisance cardiaque congestive- Allongement du QT- Fractures
--------------------------------------	---

Risques importants potentiels	- Troubles neurologiques sévères - Trouble du développement neurologique en pédiatrie
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique - Tolérance à long terme

7.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les données du PBRER couvrant la période du 18/06/2019 au 17/06/2020. Durant cette période :

- 5 signaux ont été évalués et clôturés : fractures (qui a été considéré comme un risque important identifié), hyperglycémie, trouble de l'humeur, trouble du sommeil et syndrome de lyse tumoral (tous les 4 considérés comme risque potentiel non important).
- le document de sécurité de référence (*Core Data Sheet*) a été mis à jour :
 - o ajout de fracture, hyperglycémie, trouble de l'humeur, trouble du sommeil et syndrome de lyse tumoral
 - o précautions concernant la survenue d'insuffisance cardiaque (évaluation FEVG recommandée)

7.3.4 Données issues du RCP

« Fractures

Des fractures ont été rapportées chez 21,9 % (7/32) de la population pédiatrique traitée avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8). Des fractures osseuses ont été rapportées chez des patients âgés de moins de 12 ans et étaient localisées dans les membres inférieurs (avec une prédilection pour la zone de la hanche, le fémur et le tibia). Ces fractures osseuses chez les patients pédiatriques sont généralement secondaires à un faible traumatisme ou sans cause traumatique. Trois patients ont eu plus d'un événement de fracture et le traitement par Rozlytrek a été interrompu chez 3 patients en raison d'une fracture. Tous les patients ont poursuivi le traitement par Rozlytrek et tous les événements de fractures sauf un se sont rétablis.

Une évaluation immédiate devra être conduite chez les patients qui présentent des signes ou symptômes de fractures (par ex : douleur, démarche anormale, modification de la mobilité, déformations).

Hyperuricémie

Une hyperuricémie a été constatée chez les patients traités avec entrectinib. Les taux d'acide urique doivent être évalués avant l'initiation du traitement par Rozlytrek puis régulièrement suivis pendant le traitement. Les patients doivent être surveillés en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. Un traitement diminuant le taux d'acide urique doit être introduit si cliniquement indiqué et Rozlytrek doit être interrompu en cas de signes ou de symptômes d'hyperuricémie. En fonction de la sévérité, la posologie de Rozlytrek doit être modifiée selon les modalités décrites dans le Tableau 4 en rubrique 4.2.

Insuffisance Cardiaque Congestive

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été rapportés lors des essais cliniques menés avec Rozlytrek (voir rubrique 4.8). Ces cas ont été décrits chez des patients avec ou sans antécédents de maladie cardiaque et ont disparu après un traitement par des diurétiques et/ou une réduction/interruption des doses de Rozlytrek.

Chez les patients présentant des symptômes ou des facteurs de risques connus d'ICC, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être évaluée avant l'initiation du traitement par Rozlytrek. Une surveillance étroite devra être mise en place chez les patients traités par Rozlytrek et une prise en charge adéquate devra être initiée chez ceux qui présentent des signes et symptômes cliniques d'ICC, comme un essoufflement ou un oedème.

En fonction de la sévérité de l'ICC, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le Tableau 4, rubrique 4.2.

Prolongation de l'intervalle QTc

La prolongation de l'intervalle QTc a été constatée chez les patients traités avec Rozlytrek dans les essais cliniques (voir rubrique 4.8).

L'utilisation de Rozlytrek doit être évitée chez les patients qui présentent une valeur initiale de l'intervalle QTc supérieure à 450 ms, chez les patients qui présentent un syndrome congénital du QTc long et chez les patients traités par des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QTc. Rozlytrek doit être évité chez les patients présentant des déséquilibres électrolytiques ou une cardiopathie significative, en particulier un infarctus du myocarde récent, une insuffisance cardiaque congestive, un angor instable et une bradyarythmie. Si selon l'opinion du médecin, les bénéfices potentiels de Rozlytrek l'emportent sur les risques potentiels chez un patient atteint d'une de ces pathologies, une surveillance supplémentaire doit être instaurée et une consultation spécialisée doit être envisagée.

Avant l'initiation d'un traitement par Rozlytrek, il est recommandé de procéder à une évaluation initiale de l'ECG et du bilan des électrolytes, ainsi qu'après un mois de traitement. Une surveillance périodique de l'ECG et du bilan électrolytiques est recommandée si cliniquement pertinent en cours de traitement par Rozlytrek.

En fonction de la sévérité de la prolongation de l'intervalle QTc, le traitement par Rozlytrek doit être modifié selon les modalités décrites dans le tableau 4 en rubrique 4.2.

Femmes en âge de procréer

Rozlytrek peut entraîner des malformations foetales lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement et les poursuivre jusqu'à 5 semaines après la dernière dose de Rozlytrek. Les patients de sexe masculin ayant des partenaires en âge de procréer, doivent utiliser des méthodes hautement efficaces de contraception durant le traitement avec Rozlytrek et les poursuivre jusqu'à 3 mois après la dernière dose (voir rubriques 4.6 et 5.3). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de ROZLYTREK (entrectinib) dans son extension d'indication en monothérapie chez les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1, repose principalement sur une étude « basket » de phase 2 non comparative (STARTRK-2) et sur des données de comparaisons indirectes.

L'étude STARTRK-2 est une étude « basket » ayant inclus des patients adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, avec altération NTRK1/2/3, ROS1 ou ALK. Le critère principal de jugement était le taux de réponse objective, évalué par un comité indépendant. Seules les données concernant les patients atteints d'un CPNPC ROS1+ ont été utilisées pour cette évaluation.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'analyse principale d'efficacité a été réalisée sur les données du 31/05/2018. A cette date, 105 patients avaient été inclus. L'âge médian était de 54 ans, avec une majorité de femmes (57%). Plus de la moitié des patients (56%) n'avait jamais fumé. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (49%) ou 0 (38%), avaient un stade avancé au diagnostic (III-IV : 89%) et une atteinte métastatique (96%).

Seuls 37 patients remplissaient les critères préétablis pour être inclus dans l'analyse d'efficacité (naïfs de traitement inhibiteur de ROS1, maladie mesurable initiale, au moins 12 mois de suivi post-réponse). Après un suivi médian de 15,5 mois, le taux de réponse objective a été de 76 % [IC95% : 59-88], avec une majorité de réponse partielle (27 patients sur 28). La durée médiane de réponse

n'avait pas été atteinte. La survie sans progression médiane a été de 15,7 mois [IC95% : 8,3-NE] et la médiane de survie globale n'avait pas été atteinte.

Le laboratoire a également fourni des analyses groupées, en ajoutant les patients d'autres études (ALKA et STARTRK-1, études « basket » de phase I non comparatives) et en réduisant le délai de suivi nécessaire pour l'inclusion dans la population d'efficacité de 12 à 6 mois. Cependant, il s'agissait d'analyses purement exploratoires.

Trois comparaisons indirectes ont été effectuées, selon la méthode de MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*).

Parmi elles, deux comparaisons de l'entrectinib versus chimiothérapie/pemetrexed, en 1^{ère} et 2^{ème} ligne ont été effectuées. Cependant, les données issues des patients traités par chimiothérapie/pemetrexed provenaient exclusivement de patients ALK+. Aucun patient ROS1+ traité par chimiothérapie/pemetrexed n'a été inclus. Compte tenu de l'absence de démonstration que l'efficacité dans la population ALK+ puisse être utilisée comme un proxy de celle de la population ROS1+ et de l'impossibilité de quantifier une éventuelle différence d'efficacité entre ces 2 populations (en vue d'un ajustement), les résultats de ces deux comparaisons ne peuvent être prises en compte, du fait de l'incertitude concernant leur extrapolation à la population ROS1+.

Une comparaison indirecte a été effectuée versus crizotinib. Toutefois, compte tenu de l'utilisation exclusive de données issues de phases précoces (phase I/II pour les études d'entrectinib, et phase I pour l'étude PROFILE 1001) de faibles effectifs, la validité de cette comparaison indirecte ne peut être assurée.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative, il n'était pas possible d'estimer l'effet propre de l'entrectinib sur la qualité de vie. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie.

► Tolérance

L'analyse de tolérance a été effectuée sur les 105 patients de l'étude STARTRK-2 ayant reçu au moins une dose d'entrectinib.

La fréquence des événements indésirables (EI) graves a été de 34%, et celles des EI de grades ≥ 3 de 56%.

La proportion d'EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement a été de 9%. La proportion d'EI ayant entraîné une réduction de dose a été de 34%.

Au total, 5 patients (5%) ont eu un EI évoluant vers le décès. Il s'agissait d'une pneumonie, d'un sepsis, d'un choc cardiogénique, d'un accident vasculaire cérébral et d'un choc septique. Aucun de ces décès n'a été estimé lié à l'entrectinib par l'investigateur (étude en ouvert).

► Discussion

Les données disponibles pour l'évaluation de l'apport thérapeutique de ROZLYTREK (entrectinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme avancée de CPNPC ROS1+ sont principalement issues d'une cohorte (n=105) issue d'une étude basket de phase II non comparative (STARTRK-2).

Les données disponibles correspondent à l'analyse des résultats chez 37 patients remplissant les critères d'éligibilité préétablis pour être inclus dans l'analyse d'efficacité (naïfs de traitement inhibiteur de ROS1, maladie mesurable initiale, au moins 12 mois de suivi post-réponse). Après un suivi médian de 15,5 mois, les données ont suggéré un taux de réponse objective de 76% avec une médiane de durée de réponse non atteinte, une médiane de survie sans progression médiane de 15,7 mois et une médiane de survie globale non atteinte.

Le profil de tolérance a été marqué par une incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux (56%) et celle des événements indésirables graves chez plus d'un patient sur trois (34%).

Au total, les données fournies à l'appui de cette demande ne correspondent pas aux exigences minimales de la Commission pour apporter la preuve formelle de l'intérêt clinique de ROZLYTREK (entrectinib) dans les formes avancées de CPNPC ROS1+. L'interprétation des résultats de l'étude STARTRK-2 est entachée de faiblesses méthodologiques, compte tenu notamment de l'absence de

comparaison directe afin de déterminer l'intérêt clinique du ROZLYTREK (entrectinib) par rapport à la prise en charge habituelle. Cette absence de comparaison directe est d'autant plus regrettable qu'un comparateur cliniquement pertinent était disponible à la date de réalisation de l'étude (chimiothérapie/pemetrexed). Il est à noter la présence d'une étude comparative randomisée, versus comparateur actif, demandée par l'EMA, et dont les résultats sont attendus pour 2027. L'impossibilité d'une comparaison directe confirmatoire ne peut donc pas être retenue.

Par ailleurs, la Commission souligne également les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes fournies.

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

En conséquence, ROZLYTREK (entrectinib) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.5 Programme d'études

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

- Etude ROSLIC : comparaison indirecte ajustée par appariement comparant entrectinib aux traitements standards utilisés en pratique clinique dans le CPNPC avec réarrangement ROS1 en France (résultats attendus 1^{er} semestre 2022)
- Etude post autorisation demandée par l'EMA : étude de phase III randomisée, en ouvert, chez des patients atteints d'un CPNPC avec une fusion du gène ROS1, au stade avancé ou métastatique, avec et sans métastases au niveau du SNC, en 1^{ere} ligne (résultats attendus en 2027)
- Etude BFAST : étude de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance de différentes thérapies ciblées chez les patients atteints d'un CPNPC au stade localement avancé ou métastatique, ayant des mutations somatiques actionnables détectées dans le sang (*BFAST : Blood First Assay Screening Trial*). Une cohorte ROS1+ est incluse dans cette étude (résultats attendus fin 2021)

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, le crizotinib est le seul traitement disposant d'une AMM spécifique dans les CPNPC ROS1+. Dans son avis du 13/05/2020, la Commission de la Transparence a estimé que le crizotinib n'avait pas de place dans le traitement de 1^{ère} ligne du CPNPC avancé ROS1. Avant l'arrivée du crizotinib, la prise en charge du CPNPC avancé ROS1+ reposait sur la chimiothérapie associant un sel de platine à l'une des molécules suivantes : taxane, pemetrexed (dans le CPNPC non épidermoïde), gemcitabine ou vinorelbine. Le bevacizumab peut également être associée à cette chimiothérapie, dans le CPNPC non épidermoïde, chez les patients de score ECOG 0-1.

En 2^{ème} ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib ou une chimiothérapie à base de sel de platine.

Place de ROZLYTREK (entrectinib) dans la stratégie thérapeutique :

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),
- l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport de ROZLYTREK (entrectinib) dans les CPNPC ROS1+ vis-à-vis des alternatives disponibles

(chimiothérapie ou crizotinib), notamment alors qu'une étude de comparaison directe était possible,

- la toxicité marquée par une incidence des événements indésirables (EI) graves rapportée chez un tiers des patients (34%) et celles des EI de grades ≥ 3 chez plus d'un patient sur deux (56%),

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, ROZLYTREK (entrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Elle estime que, dans le contexte où aucune donnée comparative robuste 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).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du poumon non à petites cellules de forme avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► La spécialité ROZLYTREK (entrectinib) est un médicament à visée curative.

► Compte tenu des données préliminaires disponibles issues d'une cohorte de 37 patients parmi 6 incluses dans une étude basket de phase II non comparative, qui ne permettent pas de déterminer l'intérêt clinique de ROZLYTREK (entrectinib) compte tenu des incertitudes liées notamment (cf. Rubrique 07.4 Résumé et Discussion) :

- à l'absence de donnée comparative, alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles,

- à la toxicité notée avec un recul limité dans le temps,

son rapport efficacité/effets indésirables vis-à-vis de ces comparateurs ne peut pas être établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► ROZLYTREK (entrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. rubrique 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,

- du besoin médical partiellement couvert,

- de l'absence de réponse au besoin identifié, en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie, du fait de l'absence de données de comparaison directe vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents alors que celle-ci était possible,

- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins, 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 au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

09.3 Population cible

Sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 01/04/2021 Date d'examen : 07/07/2021 Date d'adoption : 21/07/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ROZLYTREK 100 mg, gélule Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 302 129 9 8) ROZLYTREK 200 mg, gélule Boîte de 90 gélules (CIP : 34009 302 130 1 8)
Demandeur	ROCHE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM centralisée) : 31/07/2020 AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XE56

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