



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS CONDITIONNEL

### 22 SEPTEMBRE 2021

**larotrectinib**  
**VITRAKVI 20 mg/ml solution buvable**  
**Mise à disposition d'une nouvelle présentation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute et dans les mêmes conditions que celles fixées pour les présentations déjà inscrites [VITRAKVI 25 et 100 mg, gélule, VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable (flacon de 100 ml)], cf. avis du 9 juillet 2020.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation en solution buvable par rapport aux présentations gélules et solution buvable (flacon de 100 ml) déjà disponibles dans la prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute.

## 01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité VITRAKVI (larotrectinib) solution buvable 20 mg/ml (flacon 50 ml).

Cette nouvelle présentation répond à l'engagement du titulaire de l'AMM Bayer AG auprès de l'EMA de remplacer la formulation actuelle de la solution buvable VITRAKVI (larotrectinib) contenant l'excipient Ora-sweet®<sup>1</sup> une formulation pédiatrique optimisée. Le conditionnement de la nouvelle présentation est désormais de 2 flacons de 50 ml par boîte.

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités VITRAKVI (larotrectinib) 25 et 100 mg gélule et 20 mg/ml solution buvable (flacon de 100 ml) visant à remplacer la présentation solution buvable actuelle. Pour rappel, dans son avis du 9 juillet 2020, la Commission a octroyé à VITRAKVI (larotrectinib) un service médical rendu modéré et une absence d'amélioration du service rendu<sup>2</sup> (ASMR V). La Commission a conditionné le maintien du SMR modéré à la réévaluation de VITRAKVI (larotrectinib) sur la base :

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

## 02 INDICATION

**« VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase*),**

- **ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et**
- **lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1). »**

## 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de VITRAKVI (larotrectinib) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 09 juillet 2020).

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 04.1 Service Médical Rendu

#### 4.1.1 En pédiatrie

<sup>1</sup> Eau purifiée, Saccharose, Hydroxypropylbétadex, Glycérol (E 422), Sorbitol(E 420)Citrate de sodium (E 331), Dihydrogénophosphate de sodium dihydraté (E 339), Acide citrique(E 330), Propylène glycol(E 1520), Sorbate de potassium (E 202), Parahydroxybenzoate deméthyle (E 218), Arôme d'agrumesArôme naturel (cf RCP 6.1)

<sup>2</sup> Avis de transparence VITRAKVI (larotrectinib) du 09/07/2020, disponible au lien suivant : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180\\_VITRAKVI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18180.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf)

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

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

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

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

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

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

#### **Intérêt de santé publique**

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

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

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

**La Commission conditionne le maintien du SMR modéré à la réévaluation de VITRAKVI (larotrectinib) (cf. 011 Recommandations de la Commission de l'avis du 9 juillet 2020) :**

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

#### **4.1.2 Chez l'adulte**

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

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

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

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

et malgré la gravité des situations cliniques concernées.

► Il existe une alternative médicamenteuse ne disposant pas d'une prise en charge en France avec ciblage de la fusion du gène NTRK : ROZYL TREK (entrectinib). 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, VITRAKVI (larotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez l'adulte.

### **Intérêt de santé publique**

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

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

## **04.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **4.2.1 En pédiatrie**

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

**Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à aux présentations déjà inscrites.**

**Dans les autres situations pédiatriques.**

Sans objet

#### **4.2.2 Chez l'adulte**

Sans objet

## **05 POPULATION CIBLE**

---

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de VITRAKVI (larotrectinib) n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission [cf. avis de la Commission de la Transparence du 09 juillet 2020 de la spécialité VITRAKVI].

## **06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

### **► Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## 07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Date de validation administrative* : 01/09/2021<br>Date d'examen et d'adoption : 22/09/2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Présentations concernées</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | VITRAKVI larotrectinib (20 mg/l, solution buvable)<br>2 flacons de 50 ml (CIP : 34009 302 303 43)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| <b>Demandeur</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Bayer HealthCare SAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| <b>Listes concernées</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| <b>AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2021<br/>Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.<br/>L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.</p> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle : le titulaire de l'AMM doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Description</th><th>Date</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXOTRK-15003 (SCOUT)</td><td>30 septembre 2021</td></tr> <tr> <td>Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).</td><td>30 juin 2024</td></tr> <tr> <td>Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans.</td><td>31 mars 2027</td></tr> </tbody> </table> | Description | Date | Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXOTRK-15003 (SCOUT) | 30 septembre 2021 | Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE). | 30 juin 2024 | Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans. | 31 mars 2027 |
| Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| Dans le but de confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques, le titulaire de l'AMM doit soumettre une mise à jour du modèle pharmacocinétique de population à partir d'un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients âgés de 1 mois à 6 ans de l'étude LOXOTRK-15003 (SCOUT)                           | 30 septembre 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| Dans le but de confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et d'étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse poolée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).                            | 30 juin 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| Dans le but d'étudier la toxicité à long terme et les effets sur le développement du larotrectinib chez les patients pédiatriques, en particulier le développement neurologique incluant les fonctions cognitives, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15003 (SCOUT), y compris les résultats du suivi à 5 ans. | 31 mars 2027                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |
| <b>Code ATC</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | L01EX12 (autres inhibiteurs de protéines kinases)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |              |

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