

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

larotrectinib

**VITRAKVI 25 mg, 100 mg, et
20 mg/ml,**

gélules et solution buvable

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires, cancer de la thyroïde non médullaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans « VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un :

- sarcome des tissus mous,
- cancer des glandes salivaires,
- cancer de la thyroïde non médullaire,

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

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte.

Cet avis ne change pas les conclusions de la CT concernant les indications chez l'enfant cf. avis CT du 8 mars 2023 sans nouvelles données fournies.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Chez l'adulte, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, est une option de traitement pour les stades localement avancés ou métastatiques, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante :

- d'un sarcome des tissus mous,
 - d'un cancer des glandes salivaires,
 - d'un cancer de la thyroïde non médullaire,
- présentant une fusion du gène NTRK.

	<p>Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase II de type « basket » (étude NAVIGATE) et d'après les experts, VITRAKVI (larotrectinib) pourrait avoir une place dans la prise en charge de ces cancers, réfractaires ou en rechute, en cas d'échec des traitements standards ou d'impossibilité de chirurgie non mutilante (situations de dernier recours).</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>FAIBLE uniquement dans « le traitement des patients adultes atteints d'un :</p> <ul style="list-style-type: none"> – sarcome des tissus mous, – cancer des glandes salivaires, – cancer de la thyroïde non médullaire, <p>présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) ».</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM chez l'adulte.</p> <p>Cet avis ne change pas les conclusions de la CT concernant les indications chez l'enfant (cf. avis CT du 8 mars 2023) sans nouvelles données fournies.</p>
<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les données suggérant un taux de réponse objective de plus de 50% (variable selon la localisation de la tumeur) chez les patients traités par VITRAKVI (larotrectinib) dans l'étude non comparative de phase II NAVIGATE ; – le besoin médical, considéré comme non couvert dans les situations où aucune option thérapeutique n'est disponible hormis les soins de support, après échec de tous les traitements standards appropriés à la localisation tumorale ou bien lorsque la chirurgie risque de conduire à une morbidité importante ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'hétérogénéité des situations cliniques visée par l'indication notamment en terme de pronostic, de stratégie thérapeutique, d'histologie ; – les résultats sur un critère principal intermédiaire (taux de réponse objective partielle ou complète) sans corrélation démontrée d'un bénéfice clinique sur la survie globale ; – l'absence de données comparatives robustes permettant une conclusion formelle sur le bénéfice clinique de VITRAKVI (larotrectinib) par rapport aux soins de support ; – l'absence de bénéfice supplémentaire démontré en termes de qualité de vie ; <p>la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib) 25 mg, 100 mg, et 20 mg/mL, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des sarcomes des tissus mous, des cancers de glandes salivaires, et des cancers de la thyroïde non médullaire, avec une fusion du gène NTRK.</p>

Population cible	La population cible est estimée au maximum à environ 40 patients par an en France.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Compte tenu de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs exceptionnelles (moins de 1% au global des tumeurs solides) aux stades localement avancés ou métastatiques, et des indications de traitement par VITRAKVI (larotrectinib) très restreintes, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement devront être prises dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et en concertation avec les centres de références et de compétences de ces tumeurs rares.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	14
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Profil de tolérance	20
3.4 Données d'utilisation	21
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	25
5.3 Service Médical Rendu	25
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	26
5.5 Population cible	27
5.6 Demande de données	28
Autres recommandations de la Commission	28
6. Annexes	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription chez l'adulte uniquement, pour une sous-population de l'indication de l'AMM conditionnelle octroyée le 19/09/2019 (cf.ci-dessous périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire). Cette demande fait suite à l'octroi d'un SMR insuffisant en 2020 ¹ chez l'adulte dans l'ensemble des tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK.
Indication concernée par l'évaluation	<p>– Indication de l'AMM conditionnelle : « VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),</p> <ul style="list-style-type: none"> • ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, • et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). » <p>– Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sarcome des tissus mous, • cancer des glandes salivaires, • cancer de la thyroïde non médullaire, <p>présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante »</p> <p><i>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.</i></p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Larotrectinib (L01EX12)</p> <p>VITRAKVI 25 mg, gélule</p> <p>– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 56 gélules (CIP : 34009 301 879 9 9)</p> <p>VITRAKVI 100 mg, gélule</p> <p>– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 56 gélules (CIP : 34009 301 880 0 2)</p> <p>VITRAKVI 20 mg/ml, solution buvable</p> <p>– 2 flacons en verre avec fermeture de sécurité enfant de 50 ml (CIP : 34009 302 303 4 3)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	Bayer HealthCare (Exploitant)

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VITRAKVI (larotrectinib). Disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf

<p>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</p>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2019</p> <p>Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.</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" data-bbox="448 367 1361 790"> <thead> <tr> <th>Description*</th> <th>Date</th> </tr> </thead> <tbody> <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 groupée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).</td> <td>31 mars 2025</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> <p>*L'obligation spécifique visant à confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques est désormais remplie (cf. opinion positive CHMP du 10/06/2022).</p> <p>VITRAKVI a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte octroyée par l'ANSM le 13 mars 2019 dans l'indication suivante : « larotrectinib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir d'un mois, atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée » puis sous post-ATU jusqu'au 5 janvier 2021.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui (EMA-001971-PIP02-16-M04 et EMA-001971-PIP03-18-M02)</p>	Description*	Date	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 groupée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31 mars 2025	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 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 groupée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31 mars 2025						
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						
<p>Conditions et statuts</p>	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription réservée aux spécialistes en oncologie médicale ou aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) 						
<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<p>« Le traitement par VITRAKVI doit être initié par des médecins expérimentés dans l'administration des traitements anticancéreux.</p> <p>La présence d'une fusion du gène NTRK doit être confirmée par un test validé sur un échantillon tumoral avant l'initiation du traitement par VITRAKVI.</p> <p><i>Posologie</i></p> <p>Adultes</p> <p>La dose recommandée chez l'adulte est de 100 mg de larotrectinib deux fois par jour, le traitement étant poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>[...] »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>						
<p>Classe pharmacothérapeutique</p>	<p>Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) et compétitif de l'adénosine triphosphate (ATP). Le larotrectinib cible</p>						

	<p>la famille des protéines TRK, incluant TRKA, TRKB et TRKC qui sont codées respectivement par les gènes NTRK1, NTRK2 et NTRK3.</p>
<p>Information au niveau international</p>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier la prise en charge est :</p> <p>Pour l'Europe : dans une indication superposable à l'AMM notamment en Allemagne, Espagne et Italie.</p> <p>Pour les Etats-Unis, il dispose d'une AMM avec le libellé suivant : « Treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that :</p> <ul style="list-style-type: none"> – have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation, – are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and – have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment. »
<p>Rappel des évaluations précédentes</p>	<p>En 2020, la Commission de la Transparence (CT) a déjà évalué VITRAKVI (larotectinib) dans l'indication suivante qui est le libellé de l'indication obtenu en 2019 :</p> <p>« VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),</p> <ul style="list-style-type: none"> – ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, – et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). » <p>et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V (Avis conditionnel du 09/07/2020) uniquement dans le traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK, au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute et un SMR insuffisant dans les autres situations chez l'enfant et l'ensemble des tumeurs solides de l'adulte.</p> <ul style="list-style-type: none"> – En 2021, la CT a donné un avis favorable au remboursement pour la mise à disposition d'une nouvelle présentation (VITRAKVI 20 mg/ml en solution buvable, 2 flacons de 50 mL par boîte). – En 2023, la CT a réévalué chez l'enfant l'indication acceptée au remboursement (fibrosarcome infantile ou autre sarcome des tissus mous) et a octroyé un SMR Important et une ASMR IV sur la base de nouvelles données cliniques.
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 29 janvier 2025. • Date d'adoption : 12 février 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contributions écrites : CORASSO, Vivre sans thyroïde, et INFO sarcome) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Les tumeurs solides avec une fusion des gènes NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 surviennent quand un gène NTRK fusionne avec un gène non apparenté, ce qui entraîne la synthèse d'une protéine de fusion TRK qui devient constitutivement active et déclenche une cascade de signalisation qui favorise la prolifération et la survie des cellules. Le cancer avec fusion (des gènes) NTRK n'est pas limité à certains types de tissus et peut se développer dans diverses régions de l'organisme. Les tumeurs solides avec une fusion des gènes NTRK représentent un groupe hétérogène de tumeurs, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

Epidémiologie des fusions des gènes NTRK

L'incidence de la fusion des gènes NTRK est rare et n'est pas bien caractérisée. La fréquence des fusions des gènes NTRK varie en fonction de la localisation de la tumeur et/ou du type histologique. En globalisant, elle serait présente dans moins de 1% des cancers solides. Néanmoins, si cette fréquence est faible (0,5% à 1%) dans des cancers fréquents (tels que le cancer du poumon, de la prostate, du colon et du sein), ces anomalies sont retrouvées jusqu'à une fréquence de presque 100% des cas pour certaines tumeurs extrêmement rares de l'adulte (comme le cancer sécrétoire mammaire et le sous-type de cancer des glandes salivaires qui lui ressemble au niveau morphologique [Mammary Analogue Secretory Carcinoma, MASC]), ou le fibrosarcome infantile, faisant de la fusion des gènes NTRK la caractéristique génétique déterminante (pathognomonique) du diagnostic de ces tumeurs.

Plusieurs techniques pour identifier les fusions des gènes NTRK sont disponibles telles que le séquençage de nouvelle génération à haut-débit (NGS) de l'ARN/ADN, l'histochimie ou la méthode d'hybridation fluorescente in situ (FISH)².

La valeur pronostique des fusions des gènes NTRK

Depuis la précédente évaluation de 2020 (cf. Contexte), afin de pouvoir caractériser davantage l'histoire naturelle des tumeurs solides avec une fusion du gène NTRK, le laboratoire a fourni les études VOYAGER 1³ et 2⁴ ainsi qu'une méta-analyse⁵ de 5 études rétrospectives (trois retenues). Sur la base de ces études, il a été estimé que la valeur pronostique des patients restait mal déterminée.

2.1.1 Cancer des glandes salivaires

Description de la maladie

Les cancers des glandes salivaires représentent environ 5% des tumeurs malignes de la tête et du cou. Environ 85% des tumeurs des glandes salivaires apparaissent dans les glandes parotides et ces tumeurs sont pour la grande majorité (90%) bénignes. Il existe une grande diversité de sous-types histologiques distincts de cancers des glandes salivaires qui sont un facteur pronostique important (plus de 20 sous-types). Parmi eux figure notamment le carcinome sécrétoire analogue mammaire (MASC), tumeur rare des glandes salivaires, qui partage des caractéristiques histologiques et génétiques similaires à celles du carcinome sécrétoire du sein, autre tumeur maligne rare.

² Marchio et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Annals of Oncology* 30: 1417–1427, 2019.

³ Bazhenova L, Lokker A, Snider J, Castellanos E, Fisher V, Fellous M, Nanda S, Zong J, Keating K, Jiao X. TRK Fusion Cancer: Patient Characteristics and Survival Analysis in the Real-World Setting. *Target Oncol.* 2021 May;16(3):389-399.

⁴ Bridgewater J, Jiao X, Parimi M, Flach C. et al. Prognosis and oncogenomic profiling of patients with tropomyosin receptor kinase fusion cancer in the 100,000 genomes project. *Clin Cancer Res.* 2022 Aug; 100623

⁵ Lassen U, Bokemeyer C, Garcia-Foncillas J, et al. Prognostic Value of Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase Gene Fusions in Solid Tumors for Overall Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol.* 2023 Jun;7:e2200651

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La plupart des tumeurs des glandes salivaires se présentent comme un nodule indolore, avec des symptômes peu évocateurs voire absents. Cependant, les tumeurs malignes peuvent envahir les nerfs, provoquant une douleur localisée ou régionale, un engourdissement ou des paresthésies.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients, qui décrivent des douleurs sévères ou des dysfonctionnements majeurs pouvant apparaître et impacter la nutrition, la parole, ou la respiration, lorsque les tumeurs envahissent les gaines nerveuses et/ou les organes adjacents.

Épidémiologie

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer des glandes salivaires en France était d'environ 800⁶. L'incidence annuelle des tumeurs malignes des glandes salivaires est comprise entre 0,4 à 2,6 cas pour 100 000 personnes (augmentant en fonction de l'âge), avec une survie estimée à 5 ans de 66 %, meilleure chez les femmes (72 %) que chez les hommes (61 %).

2.1.2 Cancer de la thyroïde non médullaire

Description de la maladie

Les cancers non médullaires représentent 95% des cancers de la thyroïde et ils correspondent aux cancers thyroïdiens issus des cellules folliculaires de la thyroïde. Parmi ces cancers, connus aussi sous le nom de cancers différenciés, les cancers les plus fréquents sont les cancers papillaires pour 80 à 85% des cas et folliculaires pour environ 10% des cas. Ces cancers différenciés/non médullaires ont la particularité, tout comme les cellules folliculaires normales de la thyroïde, de capter l'iode.

Ils se distinguent des cancers médullaires issus des cellules C parafolliculaires de la thyroïde qui représentent 5% des cas de cancers de la thyroïde et des cancers non différenciés/anaplasiques qui représentent 1-4% des cas (très rares).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les cancers thyroïdiens non médullaires sont diagnostiqués dans la très grande majorité des cas au stade localisé, à l'occasion de la découverte d'un nodule thyroïdien. Plus rarement, le diagnostic est clinique devant un ganglion ou une lésion métastatique à distance, principalement pour les formes plus rares, de moins bon pronostic et/ou localement avancées ou métastatiques.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients qui font état du caractère grave et invalidant liés aux différents symptômes susceptibles d'apparaître, notamment respiratoires.

Épidémiologie

En France, l'incidence des cancers thyroïdiens en 2018⁷ a été estimée à 10 665 patients. Il est estimé que les cancers thyroïdiens différenciés, métastatiques, réfractaires à l'iode représentent environ 400 nouveaux cas par an en France.

Le pronostic du cancer de la thyroïde dépend fortement du type histologique : pour les formes différenciées, le cancer de la thyroïde localisé est de très bon pronostic, mais au stade localement avancé et/ou métastatique, le taux de survie à 5 ans est estimé à environ 54%⁸.

⁶ Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019

⁷ INCA. Cancer de la thyroïde/du diagnostic au suivi. Ce document est disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/>

⁸ SEER. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>

2.1.3 Sarcome des tissus mous

Description de la maladie

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs rares, complexes et hétérogènes. Ils représentent plus d'une centaine de cancers différents chez l'adulte. Il s'agit de cancers des tissus conjonctifs provenant de cellules mésenchymateuses et de leurs précurseurs. Les pronostics diffèrent selon les sous-types histologiques.

Ils prennent notamment leur origine dans les muscles (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome), la graisse (liposarcome), les vaisseaux (angiosarcome), ou les nerfs.

Les types histologiques les plus fréquents sont les suivants : hystiocytome fibreux malin (environ 40%), leiomyosarcome (>10%), liposarcome (10%) et sarcome synovial (<10%). Les pronostics diffèrent selon les sous-types histologiques.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Un sarcome des tissus mous se présente comme l'apparition d'une masse ou d'un œdème. Avant de s'étendre, le sarcome peut être longtemps asymptomatique. Les symptômes dépendront ensuite de la localisation de la tumeur.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients qui font état du caractère grave et invalidant liés aux différents symptômes susceptibles d'apparaître, et aux douleurs chroniques compliquant les activités quotidiennes et réduisant l'autonomie.

Épidémiologie

En Europe, 4 à 5 nouveaux cas pour 100 000 personnes sont diagnostiqués chaque année (sans différence majeure entre les pays). Ces sarcomes sont plus fréquents chez les adultes que chez les enfants. Le pic d'incidence se situe autour de la tranche d'âge 50-60 ans.

En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de sarcomes des tissus mous était estimé à 2 701 en 2018 dont 1 500 chez l'homme et 1 201 chez la femme⁹. Le taux de survie à 5 ans a été estimé à 59%¹⁰ pour les cas diagnostiqués entre 2010 et 2015 (chez l'homme et chez la femme).

2.2 Prise en charge actuelle

Au stade avancé, la prise en charge repose majoritairement sur un traitement systémique dont l'objectif principal est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie du patient. Plusieurs critères interviennent dans la décision thérapeutique tels que l'histologie de la tumeur, l'état général du patient et ses comorbidités. Les options thérapeutiques diffèrent selon le type de cancer et la ligne de traitement.

2.2.1 Cancer des glandes salivaires

La chirurgie est le traitement de référence du cancer des glandes salivaires lorsque la tumeur est résecable.

⁹ Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019

¹⁰ Santé publique France « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Sarcome des tissus mous ». Disponible en ligne : [Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Sarcome des tissus mous](#)

Chez les patients atteints de carcinome des glandes salivaires en rechute et/ou à un stade métastatique, un traitement systémique de type chimiothérapie ou thérapie ciblée peut être envisagé en fonction du sous-type de tumeur. Ce traitement doit être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

→ Traitements médicamenteux

Plusieurs associations de chimiothérapie sont proposées, sans traitement consensuel, incluant notamment du cisplatine, carboplatine, doxorubicine, paclitaxel, cyclophosphamide en fonction notamment du sous-type histologique, ou des thérapies ciblées sans AMM à ce jour.

En cas de fusion des gènes NTRK, le réseau français REFCOR¹¹ (2022) préconisent que les inhibiteurs de NTRK comme le larotrectinib et l'entrectinib soient envisagés.

Les recommandations européennes de l'ESMO¹² (2022) précisent également : « chez les patients atteints d'un carcinome sécrétoire *dont notamment les MASC* et en présence de la fusion du gène NTRK, un traitement par inhibiteur TRK [ROZLYTREK (entrectinib) ou VITRAKVI (larotrectinib)] est recommandé [III, A] ».

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.2.2 Cancer de la thyroïde non médullaire

La prise en charge thérapeutique initiale des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire prend en considération notamment la classification TNM et le type histologique de la tumeur.

Le traitement de référence est la chirurgie, complétée éventuellement par l'irathérapie.

Pour les formes localement avancées ou métastatiques, d'autres types de traitements peuvent être discutés pour traiter les métastases à distance, comme la radiologie interventionnelle ou la radiothérapie externe. Le choix est discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Après thyroïdectomie totale, une substitution hormonale pour pallier l'hypothyroïdie et freiner la sécrétion de la TSH est indispensable pour tous les patients, qu'il y ait eu ou non traitement radio-isotopique complémentaire. Elle peut être substitutive ou frénatrice.

→ Traitements médicamenteux

Pour le cancer de la thyroïde différencié (non médullaire), réfractaire à l'iode, au stade localement avancé ou métastatique, avec une forme évolutive et/ou symptomatique, les options thérapeutiques disponibles, avec une AMM, et qui sont recommandées par l'ESMO¹³ (2019) [I,A] sont : NEXAVAR

¹¹ REFCOR. Tumeurs malignes primitives des glandes salivaires. 2022. https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2022/09/Synthese_REFCOR_cancers_salivaires_2022.pdf

¹² C. van Herpen *et al.* Salivary gland cancer : ESMO - European Reference Network on Rare Adult Solid Cancers (EURACAN) Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.2022.

¹³ S. Filetti *et al.* Thyroid cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30(12): 1856-1883.

(sorafénib) ou LENVIMA (lenvatinib). La commission de la Transparence en 2015^{14,15}, leur a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge.

La mise à jour des recommandations ESMO¹⁶ de 2022 citent, en cas de fusion NTRK, ROZLYTREK (entrectinib) ou VITRAKVI (larotrectinib) c.a.d. les inhibiteurs TRK [V,B] comme traitement optionnel en cas de tumeurs métastatiques, non résécables et en l'absence d'alternatives médicamenteuses satisfaisantes.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.2.3 Sarcome des tissus mous

Au stade localisé, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie en traitement adjuvant est encore controversé¹⁷.

Au stade métastatique, les recommandations de l'ESMO 2018 ou celles du NCCN 2019¹⁸ citent diverses options disposant ou non d'une AMM, notamment des protocoles de chimiothérapie (association de la gemcitabine au docetaxel, à la vinorelbine ou à la dacarbazine) ou des monochimiothérapies et notamment gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, dacarbazine, ou temozolomide,

→ Traitements médicamenteux

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles, et un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association à la phase métastatique de la maladie.

Après échec d'un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, plusieurs médicaments ont une AMM et ont été examinés par la Commission de la Transparence :

- VOTRIENT (pazopnib, inhibiteur de tyrosine kinase) dispose d'une AMM depuis 2010 et depuis 2012 pour les sarcomes des tissus mous (hors liposarcomes et GIST). Dans son avis de réévaluation du 4 septembre 2019, la commission a conclu à un SMR modéré et une AMSR V chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique (hors liposarcomes et GIST notamment) en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide. Par ailleurs sa place vis-à-vis de YONDELIS (trabectedine) et de la dacarbazine est difficile à préciser.
- YONDELIS (trabectedine, antinéoplasique qui se lie à l'ADN et perturbe le cycle cellulaire) dispose d'une AMM depuis 2007 spécifiquement pour les liposarcomes ou les léiomyosarcomes. Dans son avis de réévaluation du 16 mai 2018, la Commission a conclu à un SMR faible et une AMSR V par rapport aux soins de support dans le traitement du sarcome des tissus mous au stade

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 2 décembre 2015 relatif à LENVIMA. Disponible sur le site internet : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14510_LENVIMA_PIC_INS_Avis3_CT14510.pdf

¹⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 3 juin 2015 relatif à NEXAVAR. Disponible sur le site internet : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2044336/fr/nexavar-sorafenib-inhibiteur-de-proteine-kinase

¹⁶ S. Filetti *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. 2022

¹⁷ The ESMO/European Reference Network for rare adult solid cancers: Soft tissue and visceral sarcomas ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0. 2018 ;Supplement 0, 1-17

¹⁸ NCCN clinical practice guidelines in oncology, Soft tissue sarcoma, Version .20219

avancé au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR démontrant un gain faible de YONDELIS en termes de survie sans progression par rapport aux soins de support (médianes différant de 1,6 mois) et sans gain en survie globale.

- HALAVEN (eribuline, antiméiotique qui inhibe la phase de croissance des microtubules) dispose d'une extension d'indication AMM depuis 2016 dans un sous-type histologique non validé par l'AMM de VOTRIENT (pazopanib) à savoir le liposarcome. Dans cette indication limitée au liposarcome avancé ou métastatique, non résecable, chez des patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieure comportant une anthracycline (sauf chez ceux ne pouvant pas recevoir ce traitement), la Commission a conclu à un SMR important et une ASMR III par rapport à la dacarbazine, dans son avis du 3 mai 2017.

A noter qu'en 2019, la Commission Européenne a retiré l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de LARTRUVO (olaratumumab), anticorps monoclonal recombinant, qui avait obtenu une AMM conditionnelle (09/11/2016) en association à la doxorubicine, dans le traitement des adultes ayant un sarcome des tissus mous, inéligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie et non précédemment traités par doxorubicine sur la base d'une étude de phase II comparative.

→ Traitements non-médicamenteux

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

La spécialité ROZLYTREK (entrectinib), autre inhibiteur des récepteurs TRK, dans l'indication AMM suivante avec ciblage de la fusion d'un gène NTRK : « chez les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK (neurotrophin tyrosine receptor kinase) ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère et, non précédemment traités par des inhibiteurs de NTRK, lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante) », a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 21/07/2021¹⁹). **Ce médicament n'est donc pas considéré comme un CCP.**

Selon l'histologie de la tumeur, des chimiothérapies ou des thérapies ciblées peuvent être proposées en première ligne ou à des lignes plus avancées (cf. prise en charge ci-dessus).

Lorsque toutes les options ont été épuisées il ne reste plus d'alternative médicamenteuse disponible ayant démontré son apport thérapeutique dans ce contexte.

2.3 Couverture du besoin médical

Au stade localement avancé ou en situation métastatique, après échec des traitements standards appropriés à la localisation tumorale et aux lignes de traitement ultérieures ou bien lorsque la chirurgie risque de conduire à une morbidité importante, le besoin médical est considéré comme non couvert dans les situations où aucune option thérapeutique n'est disponible hormis les soins de support.

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 juillet 2021 relatif à ROZLYTRECK. Disponible sur le site internet : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19238_ROZLYTREK_PIC_EI_AvisDef_CT19238.pdf

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

VITRAKVI (larotrectinib) a obtenu une AMM conditionnelle le 19/09/2019 dans une indication « tissu-organe » indépendante dite « agnostique », à savoir « en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion d'un gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),

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

En juillet 2020, chez l'adulte, la spécialité VITRAKVI (larotrectinib) a déjà fait l'objet d'une évaluation dans l'indication concernée (et plus largement dans l'ensemble des tumeurs solides ayant une fusion d'un gène NTRK). La Commission de la Transparence a octroyé un **SMR insuffisant**²⁰ (avis du 9 juillet 2020) chez l'adulte sur la base des données issues des études suivantes :

– Avec ou sans fusion d'un gène NTRK :

- **étude non comparative de phase I** (LOXO-TRK-14001) multicentrique, d'escalade de dose avec expansion, réalisée chez 75 patients adultes (dont 12 avec fusion NTRK). Les principaux résultats sont rappelés ci-après.
- **étude non comparative de phase I/II** (LOXO-TRK-15003 ou **SCOUT**) multicentrique, non comparative, réalisée dans une population pédiatrique chez 88 patients (âge médian, 3,5 ans). Ces résultats dans une population très majoritairement pédiatrique ne seront pas décrits dans le présent avis.

– Avec fusion d'un gène NTRK :

- **étude de phase II de type « basket »** (LOXO-TRK-15002 ou **NAVIGATE**) multicentrique, en ouvert, comportant 9 cohortes, conduite chez l'adulte et l'adolescent atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique avec une fusion d'un gène NTRK. Son objectif principal était de déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'une tumeur solide, avec fusion d'un gène NTRK. Les principaux résultats sont rappelés ci-après.

Pour appuyer cette nouvelle demande de remboursement chez l'adulte uniquement, le laboratoire a fourni les nouvelles données suivantes :

– Avec fusion du gène NTRK :

- ➔ **actualisation des données de l'étude NAVIGATE** avec une nouvelle analyse au 20 juillet 2022 incluant 200 patients (84 patients supplémentaires par rapport à l'analyse précédemment soumise en juillet 2019) avec un suivi médian de 36,6 mois, ainsi que les résultats d'une analyse au 20 juillet 2023 incluant 15 patients supplémentaires avec un suivi médian de 39,4 mois.
- ➔ **résultats d'une nouvelle étude de comparaison indirecte (étude VICTORIA)**, ayant pour objectif principal de comparer la survie globale des patients traités par larotrectinib issus des études de phase I/II SCOUT, NAVIGATE et LOXO de phase I (LOXO-TRK-14001) à ceux d'un groupe contrôle externe.

²⁰ Avis de la Commission de Transparence du 9 juillet 2020 relatif à VITRAKVI. Disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf

A noter qu'une actualisation des comparaisons intra-patients par localisation tumorale a également été fournie, qui ne sera pas décrite compte tenu des nombreux biais méthodologiques déjà rapportés dans le précédent avis de juillet 2020, ainsi que les résultats poolés des études NAVIGATE, SCOUT et LOXO de phase I (LOXO-TRK-1400134) pris en compte par ailleurs.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 09/07/2020)

La méthode et les résultats de ces deux études non comparatives, précédemment évaluées par la Commission, sont rappelés de façon succincte. Pour plus d'informations sur l'évaluation initiale, se reporter à l'avis du 9 juillet 2020.

→ **L'étude non comparative de phase I, LOXO-TRK-14001 (avec et sans fusion du gène NTRK).** N=75 patients dont 12 avec fusion NTRK et évaluables pour la réponse selon l'investigateur.

Il s'agissait d'une étude non comparative de phase I (LOXO-TRK-14001) multicentrique, d'escalade de dose et d'expansion.

Lors de la dernière analyse intermédiaire du 15 juillet 2019 disponible, 75 patients ont été inclus dont **seulement 13 patients avec une fusion d'un gène NTRK** [NTRK1 (n= 3) et NTRK3 (n=10 dont 8 partenaires de fusion ETV6-NTRK3)]. Aucun patient avec une tumeur ayant une fusion du gène NTRK2 n'a été inclus. Parmi les 75 patients, le traitement a été instauré pour 48 d'entre eux à la posologie retenue par l'AMM (100 mg 2 fois/jour) dont 11 des 13 patients avec fusion NTRK.

Dans le sous-groupe des 13 patients avec fusion d'un gène NTRK, seulement 12 des 13 patients avec fusion NTRK étaient évaluables pour la réponse. Il s'agissait de cancer de **la thyroïde (4 patients), tumeur des glandes salivaires (3 patients), GIST (2 patients), sarcome des tissus mous (2 patients)**, cancer du poumon (1 patient) et un cancer primitif indéterminé (1 patient).

Parmi ces patients, 2 patients ont obtenu une réponse complète, 8 patients ont obtenu une réponse partielle. Avec une durée médiane de suivi de 38,9 mois, la médiane de survie sans progression n'a pas été estimable. Aucune donnée sur la survie globale n'était disponible.

→ **L'étude non comparative de type « basket » de phase II (NAVIGATE) avec fusion d'un gène NTRK** (N=116 patients dont 112 évaluables pour la réponse), selon l'évaluation de l'investigateur

Il s'agissait d'une étude de phase II de type « basket », multicentrique, en ouvert, comportant 9 cohortes, chez l'adulte et l'adolescent atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique avec une fusion d'un gène NTRK (cf. ANNEXE, résumé tabulé de la méthodologie de l'étude).

Son objectif principal était de déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'une tumeur solide, avec fusion d'un gène NTRK pour chacune des 9 cohortes.

A noter que les critères d'inclusion étaient peu restrictifs et permettaient l'inclusion de patients dès la première ligne selon l'histologie (la progression avec le traitement antérieur n'était pas requise, ce qui permettait l'inclusion dès la 1^{ère} ligne de traitement selon l'histologie concernée).

Lors de la dernière analyse intermédiaire disponible du 15 juillet 2019, 116 patients ayant une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK ont été inclus (44% NTRK1 et 48,3% NTRK3).

Les tumeurs concernées par la présente évaluation étaient parmi les plus représentées dans l'étude : le cancer de la thyroïde (N=23, 20%), le sarcome des tissus mous (N=20, 17%) et le cancer des glandes salivaires (N= 19 patients, 16%). La maladie était majoritairement au stade métastatique (86%). Les patients avaient reçu en médiane une ligne de traitement systémique antérieur : 72% des patients avaient reçu un traitement anticancéreux systémique, 92% une chirurgie et 64% une radiothérapie.

Parmi les 116 patients inclus, l'analyse a porté sur 112 patients (soit 97%) : avec un suivi médian de 14,8 mois, 73 patients (66%) ont obtenu une réponse objective dont 12 une réponse complète (11%). La réponse était stable pour 22 patients (20%).

Tableau 1 : résultats d'efficacité par cohorte selon l'investigateur, au 15 juillet 2019-Etude NAVIGATE (en cours d'inclusion)

	Cohorte 1	Cohorte 2	Cohorte 3	Cohorte 4	Cohorte 5	Cohorte 6	Cohorte 7	Cohorte 8	Co-horte 9	Total N=116
	CBNPC N=13	Thyroïde N=23	Sarcome N=20	Colorectal N=8	Salivaire N=19	Biliaire N=2	SNC N=7	Autre* N=21	Non confirmé** N=3	
Pourcentage de réponse objective confirmée										
Patients évaluable ***	13	23	20	8	18	2	7	16	3	110
N (%)	10 (76,9)	17 (73,9)	15 (75,0)	4 (50,0)	16 (88,9)	1 (50,0)	1 (14,3)	8 (50,0)	1 (33,3)	73 (66,4)
IC90%	[55,6 ; -]	[58,7 ; -]	[58,5 ; -]	[24,0 ; -]	[73,1 ; -]	[5,1 ; -]	[1,5 ; -]	[31,8 ; -]	[3,5 ; -]	[59,9 ; -]
IC97,5%	[46,2 ; -]	[51,6 ; -]	[50,9 ; -]	[15,7 ; -]	[65,3 ; -]	[1,3 ; -]	[0,4 ; -]	[24,7 ; -]	[0,8 ; -]	[56,7 ; -]
Suivi médian (mois)	12,9	10,3	20,3	20,7	18,3	NE	NE	9,3	1,9	14,8
Durée médiane de la réponse (mois)	NE	NE	NE	3,7	NE	7,3	4,9	8,3	NE	NE
Survie sans progression (mois)										
Suivi médian	14,6	13,6	20,7	8,3	19,3	NE	11,0	7,2	6,4	13,8
PFS médiane	NE	23,4	NE	5,4	25,8	5	3,7	5,5	6,8	23,4
Survie globale (mois)										
Suivi médian	12,7	15,2	23,9	8,3	19,9	NE	8,1	8,3	7,9	15,0
OS médiane	NE	27,79	NE	36,47	NE	17,63	NE	NE	NE	NE

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

3.2.2.1 Étude NAVIGATE non comparative (actualisation des données)

Il s'agit d'une actualisation des données de l'étude NAVIGATE (précédemment décrite ci-dessus et dans l'avis CT du 09/07/2020), non comparative, avec les résultats de deux nouvelles analyses à la date du 20 juillet 2022 et du 20 juillet 2023.

A noter qu'un amendement en 2019²¹ au protocole a stoppé le recrutement dans les neuf cohortes initiales de type « basket », ajouté 4 cohortes (cancer du poumon, mélanome, cancer colorectal, et cancer sécrétoire du sein et créé une 5^{ème} cohorte incluant notamment les cancers des glandes salivaires et de la thyroïde). Bien que le critère de jugement principal défini au protocole était le pourcentage de réponse évaluée par le comité indépendant pour l'analyse finale, **seules les évaluations par l'investigateur** sont disponibles à ce jour.

Nouvelles extractions de base du 20 juillet 2022 et du 23 juillet 2023

A la date d'extraction du 20 juillet 2022, 200 patients ont été traités par larotrectinib dans l'étude NAVIGATE (soit 84 patients supplémentaires par rapport à la précédente évaluation), tous atteints d'une tumeur solide avec fusion d'un gène NTRK.

Lors de cette analyse intermédiaire, les patients étaient âgés en médiane de 57,0 ans (min-max : 6-90), étaient majoritairement des femmes (56,0%), de type caucasien (51,0%) et étaient en bon état général (85% avec un indice de performance ECOG de 0-1).

Les tumeurs les plus fréquentes étaient le poumon (15,0%), la thyroïde (non médullaire) (13,5%), les sarcomes des tissus mous (13,0%), le côlon (11,5%) et les glandes salivaires (11,5%).

Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 21,2 mois et 87,0% des patients présentaient des métastases à l'inclusion dans l'étude. Concernant les antécédents de traitement, 86,5% des patients ont eu une chirurgie, 54,5% ont reçu de la radiothérapie et 75,5% un traitement systémique. Le nombre médian de lignes de traitement systémique reçues avant l'instauration du larotrectinib a été de 2 (min-max : 1-10).

Lors de la dernière analyse intermédiaire fournie du 23 juillet 2023, les caractéristiques des patients avec 15 patients supplémentaires (215 patients avec notamment l'ajout de 2 patients ayant un cancer des glandes salivaires, 1 patient ayant un sarcome des tissus mous et 1 patient ayant un cancer de la thyroïde différencié) sont similaires à la précédente extraction.

– Résultats à la date du 20 juillet 2022 et du 23 juillet 2023

N (inclus/évaluables)	Extraction du 22 juillet 2022 N=200/195	Extraction du 23 juillet 2023 N=215/209
Taux de réponse objective n, (%)	99/195 (50,8%)	105/209 (50%)
[IC 95%]	[45,9 ; -]	[46 ; -]
[IC97,5%]	[43,5 ; -]	[43 ; -]
Durée de réponse, médiane en mois [IC 95%]	33,87 IC95% [27,33 ; 47,05]	32,26 IC95% [21,75 ; 52,83]
Survie sans progression, médiane en mois [IC 95%]	12,75 IC95% [9,00 ; 23,36]	9,56 IC95% [6,70 ; 15,18]
Survie globale, médiane en mois [IC 95%]	42,45 IC95% [35,78 ; NE]	39,26 [30,82 ; 60,16]

A titre informatif, à la date d'extraction du 22 juillet 2022, des résultats exploratoires post-hoc par localisation tumorale ont été fournis, et notamment dans les trois tumeurs revendiquées, qui ne seront pas détaillés. Le taux de réponse objective variait selon la localisation de 13% (cancer du système nerveux central n=15) à 83% (sarcomes des tissus mous n=27).

²¹ D'autres amendements en 2021 et 2022 au protocole ont conduit notamment à ajouter une cohorte pour une évaluation os-seuse.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NAVIGATE dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D. Néanmoins, s'agissant d'une étude non comparative, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère

3.2.2.2 Étude VICTORIA (Nouvelle étude de comparaison indirecte)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative à un groupe contrôle externe, chez des patients adultes atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, avec fusion NTRK parmi 5 types de tumeurs (sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires, cancer de la thyroïde, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et cancer colorectal (CCR)). L'objectif principal était de comparer la survie globale des patients adultes traités avec larotrectinib [patients issus des études NAVIGATE, SCOUT (population quasi-exclusivement pédiatrique) et étude LOXO de phase I] à celles d'un groupe contrôle externe constitué à partir de données individuelles de « vie réelle » issues de différentes sources de données.

Le groupe contrôle externe regroupait les malades inclus dans différentes sources de données dans le monde, et principalement de 3/5 sources sur 22 sources initialement identifiées :

- registre international GENIE : données de vie réelle en oncologie de l'American Association for Cancer Research (AACR) de 19 centres experts (notamment aux Etats-Unis et Europe) ($n=263$) ;
- cohorte Cardinal Health : étude rétrospective observationnelle réalisée par le laboratoire BAYER aux Etats-Unis, incluant des patients atteints de tumeurs présentant une fusion d'un gène NTRK ($n=110$) ;
- registre américain FLATIRON spécifique à l'oncologie incluant des données des dossiers médicaux électroniques provenant d'environ 280 cliniques aux Etats-Unis ($n = 106$) ;
- *global Chart review*, examen rétrospectif de dossiers patients issus de 27 sites dans 12 pays dont la France ($n=27$) ; à noter que cette source de données ne figurait pas dans le protocole initial/SAP ;
- base de données académique ORIEN, qui contient les données issues de 8 centres experts ($n=6$) ; à noter que cette source de données ne figurait pas dans le protocole initial/SAP.

La période de collecte de données pour les patients du groupe contrôle s'étendait de janvier 2011 à février 2023 et variait selon la source de données. Compte tenu de la longue période de collecte des données, le traitement standard des différentes tumeurs, selon leur localisation, est susceptible d'avoir changé.

Traitements reçus

- Groupe larotrectinib : La posologie dans le groupe larotrectinib variait selon les études :
 - Etude NAVIGATE : larotrectinib à la dose de 100 mg 2 fois/jour par voie orale (sous forme de gélule ou de solution buvable).
 - Etude SCOUT : cette étude comportait un seul patient adulte. La population étant presque exclusivement pédiatrique la posologie était celle administrée pour des enfants (en mg/m²).
 - Etude de phase I LOXO-TRK-14001 :
 - phase d'escalade de dose : larotrectinib (sous forme de gélules ou solution buvable) à une dose comprise entre 50 mg 1 fois/jour et 200 mg 2 fois/jour.
 - phase d'expansion : larotrectinib à la dose de 100 mg 2 fois/jour (posologie de l'AMM).

- Groupe contrôle externe : selon la source, les patients devaient avoir reçu le traitement standard (Standard of care, SOC²²)/meilleur traitement de support (best supportive care, BSC²³) après le diagnostic de la maladie au stade avancé ou métastatique de tumeurs avec fusion NTRK.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme la durée entre la date d'instauration du traitement par larotrectinib ou le traitement standard/meilleur soin de support, après appariement sur le type de tumeur et la ligne de traitement par larotrectinib, et le décès (toutes causes confondues).

Population de l'étude

Au final, 5 types de tumeurs d'intérêt ont été sélectionnés et une première sélection des patients a retenue respectivement n= 126²⁴/272 patients du groupe larotrectinib et n= 144/512 patients du groupe contrôle externe ; après appariement, la population d'analyse finale était constituée de 82 paires de patients dans chacun des deux groupes.

Deux groupes ont été appariés dans un premier temps en fonction du type de tumeur et de la ligne de traitement (et l'histologie pour le cancer de la thyroïde) conduisant à réduire considérablement la taille de l'échantillon, et une méthode statistique de pondération inverse IPTW (Inverse Probability of Treatment Weighting) a été ensuite effectuée pour redresser les déséquilibres entre groupes traité/contrôle sur des variables pronostiques incluses dans un score de propension (âge, origine ethnique, sexe, présence de métastases, ECOG).

Résultats sur le critère de jugement principal

Au total, 126 malades traités ont été considérés comme éligibles versus 144 contrôles issus des sources précitées, conduisant à l'obtention de 164 sujets appariés (82 traités et 82 contrôles). Avant pondération, les groupes traité/contrôle différaient par l'âge (traités plus jeunes), métastases (plus fréquentes chez traités) et score ECOG (meilleur chez les traités).

À la fin de la période de suivi, 46/164 (28,0 %) patients étaient décédés, dont 25/82 (30%) patients traités par larotrectinib et 21/82 (26 %) patients du groupe contrôle externe.

Dans l'échantillon pondéré, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte chez les patients traités par le larotrectinib IC₉₅ % [42,9-NE] et la médiane de survie globale a été de 37,2 mois chez les patients du groupe contrôle externe IC₉₅ % [12,5-NE]. Les résultats de l'analyse du modèle à risques proportionnels de Cox suggèrent un HR de 0,44, [0,23-0,83]. Cependant, des limites méthodologiques majeures sont notées et ces résultats sont emprunts d'une grande incertitude (cf. 4. Discussion).

A noter que les taux de réponses et la survie sans progression étaient des critères de jugement purement exploratoires.

²² Standard of care (SOC) est défini dans le protocole comme le traitement que les experts jugent approprié accepté et largement utilisé

²³ Les best supportive care (BSC) sont définis comme des soins prodigués dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une maladie grave ou potentiellement mortelle

²⁴ le protocole et le plan d'analyse statistique prévoyaient 94 patients traités sous larotrectinib et 274 patients dans le groupe contrôle externe

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude VICTORIA.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

→ Etude VICTORIA

Dans cette étude de comparaison indirecte, il n'y a pas de données de tolérance collectées ce qui ne permet pas de comparer larotrectinib à la prise en charge standard.

→ Etude NAVIGATE

A la date de la dernière extraction du 20 juillet 2023, la tolérance du larotrectinib a été évaluée chez 215 patients ayant un cancer avec fusion NTRK et recevant le larotrectinib à la dose recommandée dans l'étude NAVIGATE.

Au moins un effet indésirable (EI) a été rapporté chez 96% des patients. Des EI de grade 1 ou 2 ont été rapportés chez 81 patients (38%), de grade ≥ 3 chez 126 patients (59%), de grade 4 chez 19 patients (9%) et de grade 5 chez 31 (14%).

Les EI les plus fréquents étaient ($\geq 20\%$) : augmentation des ALAT (32%), augmentation des ASAT (28%), sensations vertigineuses (27%) et anémie (27%), constipation (26%), fatigue (25%), nausées (24%), myalgie (22%), arthralgie (21%) et augmentation du poids (21%) diarrhée, œdème périphérique et toux (20%).

Par ailleurs, 44% des patients ont présenté au moins un EI grave et 11% ont arrêté le traitement par larotrectinib suite à un EI.

Un total de 98 patients de l'étude étaient décédés à la date du 20 juillet 2023 dont 29 patients pendant le traitement ou dans les 28 jours suivants la dernière dose. La progression de la maladie était la cause la plus fréquente (19 patients).

3.3.2 RCP

La tolérance de larotrectinib a été évaluée chez 361 patients atteints d'un cancer avec fusion NTRK dans trois essais cliniques et en post-commercialisation. La population de l'analyse de tolérance avait un âge médian de 39,0 ans (compris entre : 0 et 90) et était composée de 37% de patients pédiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) avec larotrectinib ont été, par ordre décroissant de fréquence : augmentation des ALAT (35%), augmentation des ASAT (32%), vomissements (29%), anémie (28%), constipation (27%), diarrhée (26%), nausées (23%), fatigue (22%) et sensations vertigineuses (20%).

D'autres effets indésirables de tous grades considérés comme très fréquents ont été : neutropénie, leucopénie, myalgies et augmentation du poids.

Depuis la dernière évaluation par la Commission (08/03/2023), les effets indésirables de tous grades suivants ont été ajoutés au RCP : diarrhée (très fréquent), thrombopénie (fréquent) et lésion hépatique (fréquence indéterminée).

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) de grade 3 et 4 étaient : anémie, neutropénie, leucopénie, troubles de la marche, diarrhée, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et augmentation du poids.

Chez 2 % des patients, larotrectinib a été définitivement arrêté en raison d'effets indésirables survenus sous traitement (2 cas de diminution du taux de neutrophiles, 2 cas d'augmentation des ALAT, 2 cas d'augmentation des ASAT, un cas de troubles de la marche et un cas de faiblesse musculaire). Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose sont survenus, pour la plupart, dans les trois premiers mois du traitement.

3.3.3 Données issues des PSUR

Au cours de la période analysée dans les trois derniers PSURs couvrant la période du 26 mai 2022 au 25 novembre 2023, un nouveau signal de pharmacovigilance a été confirmé durant la période couverte par le PSUR couvrant la période du 26 mai 2022 au 25 novembre 2022 : « atteintes hépatiques liées au médicament ».

3.3.4 PGR

Le résumé des risques du PGR de VITRAKVI (larotrectinib) (version 2.1, 09/04/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Réactions neurologiques graves Lésions hépatiques sévères d'origine médicamenteuse Infections graves consécutives à la neutropénie Déficience du développement neurologique chez les patients pédiatriques
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Sécurité à long terme.

3.4 Données d'utilisation

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

L'objectif principal de l'étude LAROTRACKING, qui incluait les patients de l'ATUc/post ATUc, était de décrire l'activité clinique du larotrectinib sur les critères de taux de réponse globale, de durée de la réponse, de délai de réponse (TTR), de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG).

A la date du 31/03/2023, les données de 26 patients ont été collectées. Dans cette population, 10 patients présentaient un cancer de la thyroïde (30,8% papillaire, et 7,7% anaplasique), 4 un cancer des glandes salivaires et 1 patient un sarcome des tissus mous. Il s'agissait majoritairement de femmes (69,2%), avec un âge médian de 58,6 ans (Min-Max : 30,8-78,0) à la date d'initiation du larotrectinib. Le score ECOG à l'initiation de larotrectinib était de 0 pour 30,8% des patients, 1 pour 46,2% et 2 pour 15,4%.

Parmi les 26 patients traités par larotrectinib, 9 (34,6%) ont présenté au moins un EI jugé lié au traitement de grade ≥ 2 et 2 (7,7%) ont présenté au moins 1 EI jugé relié au traitement de grade ≥ 3 . Les EI de grade ≥ 3 étaient respectivement une lésion hépatocellulaire et des vertiges et état confusionnel. Ces 2 derniers EI ont été considérés comme graves et ont conduit à l'arrêt du traitement. Aucun autre EI grave ou conduisant à l'arrêt du traitement n'a été rapporté.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Adulte

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

→ Etude engagées dans le cadre de l'AMM conditionnelle de VITRAKVI

Nom de l'étude	Schéma/objectif de l'étude	Disponibilité des données
LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE)	Confirmer l'efficacité du larotrectinib indépendamment de l'histologie et étudier les mécanismes de résistance primaire et secondaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre une analyse groupée incluant un nombre plus élevé de patients, ainsi que le rapport final de l'étude LOXO-TRK-15002 (NAVIGATE).	31 mars 2025
LOXO-TRK-15003 (SCOUT)	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

→ Etudes de pharmacovigilance requises par l'AMM

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
PASS non interventionnelle : ON-TRK	Évaluer en vie réelle la tolérance et l'efficacité de VITRAKVI chez des patients pédiatriques et adultes atteints d'un cancer avec une fusion TRK localement avancé ou métastatique pour lesquels une décision de traitement par le larotrectinib a été prise avant leur inclusion.	Q4 2024 : première visite du dernier patient inclus Q4 2026 : dernière visite du dernier patient (population pédiatrique exclue) Q2 2027 (CSR final (population pédiatrique exclue)
Registre des patients (EURACAN TRaCKING) Réseau européen de référence (ERN) - pour les tumeurs solides rares chez l'adulte EURACAN	Registre européen centré sur la prise en charge des cancers solides rares de l'adulte. L'objectif est de documenter l'activité et la tolérance des traitements ciblés.	Mise à jour annuelle

4. Discussion

La demande d'inscription de VITRAKVI (larotrectinib) concerne une indication plus restreinte que celle de l'AMM conditionnelle à savoir : « le traitement des patients adultes atteints d'un :

- sarcome des tissus mous,
- cancer des glandes salivaires,
- cancer de la thyroïde non médullaire,

présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante. »

Cette nouvelle demande d'inscription repose sur une actualisation de données précédemment fournies en 2020²⁵ ayant conduit à l'octroi d'un avis défavorable au remboursement chez l'adulte (étude NAVIGATE).

Ces nouveaux résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans l'avis CT du 09 juillet 2020 mais ils sont entachés des mêmes critiques méthodologiques énoncées dans cet avis, avec notamment le caractère non comparatif de l'étude, le choix du taux de réponse comme critère de jugement principal (et non la survie globale), l'hypothèse biologique non validée en amont d'un bénéfice clinique observé lié à un mécanisme d'action commun entre tous les cancers (ici fusion NTRK1, 2 et 3) et d'une homogénéité du bénéfice clinique quel que soit l'organe non établi, de faibles effectifs par cohorte avec de grandes imprécisions sur les résultats, auquel s'ajoute dans cette demande la sélection a posteriori sur leur taux de réponse de 3 localisations cancéreuses.

Par ailleurs, une nouvelle étude de comparaison indirecte (étude VICTORIA) a été fournie qui suggère une amélioration de la survie globale chez des patients atteints de cinq types de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques avec fusion NTRK (sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires, cancer de la thyroïde, cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et cancer colorectal (CCR). Cependant cette étude comporte de nombreuses faiblesses et la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la collecte rétrospective de données individuelles de patients, pour constituer la cohorte externe, issues de différents registres ± exhaustifs et de cohortes rétrospectives, avec une sélection parmi 22 bases de données/études internationales, est susceptible d'induire un biais de sélection.
- l'existence d'un nombre important de données manquantes (notamment sur l'ECOG), et d'un nombre de visites différent (comparativement aux données d'un essai clinique) sur les variables d'intérêt est susceptible d'induire un biais de mesure ;
- le calcul d'un estimand d'effet moyen du traitement (ATE) sur une population de patients analysée hétérogène notamment en terme de prévalence des types tumoraux, d'âge, de stades, et compte tenu de la longue période de collecte des données (sur une décennie) dans le groupe contrôle externe pour lequel les traitements standard/SoC des différentes tumeurs sont susceptibles d'avoir évolués et d'être différents selon les pays ;
- l'inclusion dans la population d'analyse de 5 types de tumeurs solides dont deux types ne sont pas concernés par l'indication évaluée (cancer colorectal et cancer du poumon, environ 40% des patients) ;
- l'impossibilité d'écarter l'absence de biais de confusion résiduel, compte tenu de la sélection de facteurs pronostiques ou modificateurs d'effets dans le score de propension contrairement à la

²⁵ Avis de la Commission de Transparence du 9 juillet 2020 relatif à VITRAKVI. Disponible sur le site internet de l'HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf

liste décrite sur la base d'une étude de la littérature. Seuls cinq covariables ont été retenues dans le score de propension (âge, ethnie, sexe, présence de métastases, ECOG) et un déséquilibre résiduel entre les deux populations concernant une variable pronostique de la maladie malgré l'appariement par score de propension et l'ajustement secondaire par pondération peut persister ;

- un potentiel biais d'estimation lié à la censure informative des patients du groupe contrôle ayant switché vers un TRKi ;
- une analyse qui suppose une histoire naturelle commune à tous les types de tumeurs concernés, alors même que les tailles des échantillons par type de tumeur rendent difficile toute tentative de contrôle des biais (ces méthodes requérant pour leur validité des tailles effectives d'échantillon supérieures à 30-50 patients) et que le pronostic pourrait varier en fonction du type de tumeur (thyroïde vs glandes salivaires vs sarcomes) et du gène de fusion du gène NTRK (fusion vs non fusion, et type de fusion : NTRK1, K2 et K3).

Compte tenu des réserves méthodologiques majeures décrites ci-dessus, les résultats issus de cette comparaison indirecte sont difficilement interprétables et sont emprunts d'une grande incertitude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, la Commission de la Transparence a considéré qu'un impact supplémentaire sur la morbidité dans les trois localisations retenues (sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires, cancer de la thyroïde non médullaire) pouvait être attendu. Toutefois, l'impact supplémentaire sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Chez l'adulte, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies, la Commission considère que VITRAKVI (larotrectinib), en monothérapie, est une option de traitement pour les stades localement avancés ou métastatiques, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante :

- d'un sarcome des tissus mous,
- d'un cancer des glandes salivaires,
- d'un cancer de la thyroïde non médullaire,

présentant une fusion du gène NTRK.

Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase II de type « basket » (étude NAVIGATE) et d'après les experts, VITRAKVI (larotrectinib) pourrait avoir une place dans la prise en charge de ces cancers, réfractaires ou en rechute, en cas d'échec des traitements standards ou d'impossibilité de chirurgie non mutilante (situations de dernier recours).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont cités dans le paragraphe 2.2. c.a.d. que lorsque toutes les options ont été épuisées il ne reste plus d'alternative médicamenteuse disponible, hormis les soins de support.

5.3 Service Médical Rendu

- Les tumeurs solides, dans les trois localisations visées (sarcome des tissus mous, cancer des glandes salivaires, cancer de la thyroïde non médullaire), au stade localement avancé ou métastatique engagent le pronostic vital avec une variabilité selon notamment la localisation et l'histologie. L'histoire naturelle des cancers solides avec fusion NTRK est mal 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.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi et nécessite d'être confirmé par des données de suivi à long terme incluant notamment la tolérance (AMM conditionnelle).
- Il s'agit d'un traitement de dernière intention en l'absence de thérapie disponible satisfaisante.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de la faible prévalence de ces tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK, avec une fréquence variable selon la localisation ;
- du besoin médical considéré comme non couvert dans les situations où aucune option thérapeutique n'est disponible hormis les soins de support, après échec de tous les traitements standards appropriés à la localisation tumorale ou bien lorsque la chirurgie risque de conduire à une morbidité importante ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité au regard des données suggérant un taux de réponse objective (réponse complète ou partielle) de plus de 50% dans une situation de recours, mais considérant les limites méthodologiques de ces données ;
- de l'absence de données de qualité de vie permettant d'étayer une amélioration de la qualité de vie ;
- de l'absence d'un impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;

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 :

- **faible uniquement pour le traitement des patients adultes atteints d'un :**
 - **sarcome des tissus mous,**
 - **cancer des glandes salivaires,**
 - **cancer de la thyroïde non médullaire,****présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une**

morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) ;

- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM chez l'adulte.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de VITRAKVI (larotrectinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement pour le traitement des patients adultes atteints d'un :

- sarcome des tissus mous,
- cancer des glandes salivaires,
- cancer de la thyroïde non médullaire,

présentant une fusion du gène NTRK, ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) ;

- défavorable à l'inscription de VITRAKVI (larotrectinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMM chez l'adulte.

Cet avis ne change pas les conclusions de la CT concernant les indications chez l'enfant (cf. avis CT du 8 mars 2023) sans nouvelles données fournies.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données suggérant un taux de réponse objective de plus de 50% (variable selon la localisation de la tumeur) chez les patients traités par VITRAKVI (larotrectinib) dans l'étude non comparative de phase II NAVIGATE ;
- le besoin médical, considéré comme non couvert dans les situations où aucune option thérapeutique n'est disponible hormis les soins de support, après échec des traitements standards appropriés à la localisation tumorale ou bien lorsque la chirurgie risque de conduire à une morbidité importante ;

et malgré :

- l'hétérogénéité des situations cliniques visée par l'indication notamment en terme de pronostic, de stratégie thérapeutique, d'histologie ;
- les résultats sur un critère principal intermédiaire (taux de réponse objective partielle ou complète) sans corrélation démontrée d'un bénéfice clinique sur la survie globale ;
- l'absence de données comparatives robustes permettant une conclusion formelle sur le bénéfice clinique de VITRAKVI (larotrectinib) par rapport aux soins de support ;
- l'absence de bénéfice supplémentaire démontré en termes de qualité de vie ;

la Commission considère que VITRAKVI (Iarotrectinib) 25 mg, 100 mg, et 20 mg/mL, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport dans la stratégie thérapeutique actuelle des sarcomes des tissus mous, des cancers de glandes salivaires, et des cancers de la thyroïde non médullaire, avec une fusion du gène NTRK.

5.5 Population cible

5.5.1 Cancer des glandes salivaires

En 2018, selon les données FRANCIM, 765 cas de cancers des glandes salivaires ont été rapportés en France chez des patients de tous âges, dont 754 cas chez l'adulte²⁶.

De plus, il est estimé que 15 à 20% des patients ayant un cancer des glandes salivaires initialement localisé vont présenter une évolution vers un stade métastatique au cours de leur maladie^{27,28,29}, soit entre 113 et 151 nouveaux patients au stade métastatique par an.

Enfin, les tumeurs des glandes salivaires, toutes histologies confondues, présentent rarement une fusion d'un gène NTRK. Leur fréquence est estimée entre 1,60% et 3,69% des cas³⁰.

Ainsi, au maximum 6 patients atteints de cancer des glandes salivaires avec fusion NTRK au stade localement avancé ou métastatique seraient éligibles à un traitement par VITRAKVI chaque année.

5.5.2 Sarcome des tissus mous

En 2018, selon les données FRANCIM, environ 2 701 nouveaux cas de sarcomes des tissus mous sont rapportés chaque année²⁶. Il est estimé qu'environ 96% des cas de STM sont retrouvés chez l'adulte²⁶, soit environ 2 593 cas.

Chez ces patients, 10 à 20% sont diagnostiqués au stade métastatique d'emblée (260-520 cas) et environ 20% des cas diagnostiqués au stade localisé progresseront vers un stade métastatique (415-467 cas)^{31,32}.

Enfin, les STM présentent rarement une fusion d'un gène NTRK. Leur fréquence est estimée entre 0,26% et 1,85% des cas^{30,33}.

Compte tenu de la sévérité de la maladie aux stades avancés on peut supposer que tous les patients rechuteront après le traitement standard par anthracycline, mais il n'est en revanche pas possible de

²⁶ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – Volume 1 : Tumeurs solides. Juillet 2019

²⁷ Mimica X, McGill M, Hay A, Karassawa Zanon D, Shah JP, Wong RJ, Ho A, Cohen MA, Patel SG, Ganly I. Distant metastasis of salivary gland cancer: Incidence, management, and outcomes. *Cancer*. 2020 May 15;126(10):2153-2162.

²⁸ Nam SJ, Roh JL, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Risk factors and survival associated with distant metastasis in patients with carcinoma of the salivary gland. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 4376- 4383.

²⁹ Ali S, Bryant R, Palmer FL, et al. Distant metastases in patients with carcinoma of the major salivary glands. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 4014- 4019

³⁰ O'Haire S, Franchini F, Kang YJ, et al. Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep*. 2023 Mar 13;13(1):4116.

³¹ Ray-Coquard I, Collard O, Ducimetiere F et al. Treatment patterns and survival in an exhaustive French cohort of pazopanib-eligible patients with metastatic soft tissue sarcoma (STS). *BMC Cancer*. 2017 Feb 7;17(1):111.

³² Mathoulin-Pélessier S, Chevreau C et al. Adherence to consensus-based diagnosis and treatment guidelines in adult soft-tissue sarcoma patients: a French prospective population-based study. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):225-31.

³³ Dufresne A, Pissaloux D, Ngo C, Penel N, Le Cesne A, Macagno N, Vanacker H, Hénon C, Jean-Denis M, Rughoo K, Tirode F, Blay JY, Brahmi M. Natural history and treatment efficacy in an ambispective case series of NTRK-rearranged mesenchymal tumors. *ESMO Open*. 2023 Apr;8(2):101202.

savoir combien de patients pourront encore recevoir un traitement supplémentaire après cette 1^{ère} ligne.

Ainsi, au maximum 20 patients atteints de STM avec fusion NTRK au stade localement avancé ou métastatique seraient éligibles à un traitement par VITRAKVI chaque année.

5.5.3 Cancer de la thyroïde non médullaire

En 2018, selon les données FRANCIM, 10 665 cas de cancers de la thyroïde ont été rapportés en France chez des patients de tous âges, dont 10 551 cas chez l'adulte²⁶. Ces cancers sont très majoritairement représentés par des cancers différenciés (90% des cas). Il est estimé, que parmi les patients atteints de cancer de la thyroïde différencié, environ 200 cas/an sont réfractaires à l'iode³⁴.

De plus, concernant les cancers indifférenciés (ou anaplasique), il est estimé qu'environ 200 cas sont rapportés par an en France, ceux-ci étant quasi-systématiquement découverts à des stades avancés³⁵.

Enfin, les cancers de la thyroïde (différenciés ou indifférenciés) présentent rarement une fusion d'un gène NTRK. Leur fréquence est estimée entre 1,08% et 2,63%³⁰.

Ainsi, au maximum 11 patients atteints de cancer de la thyroïde non médullaire avec fusion NTRK au stade localement avancé ou métastatique seraient éligibles à un traitement par VITRAKVI chaque année.

Au total, la population cible de VITRAKVI dans les 3 indications concernées par le présent avis serait au maximum à environ 40 patients par an en France.

5.6 Demande de données

Sans objet.

Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

Compte tenu de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs exceptionnelles (moins de 1% au global des tumeurs solides) aux stades localement avancés ou métastatiques, et des indications de traitement par VITRAKVI (larotrectinib) très restreintes, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement devront être prises dans le cadre de la proposition d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et en concertation avec les centres de références de ces tumeurs rares.

³⁴ TUTHYREF. Réseau pour la prise en charge des TUMeurs THYroïdiennes REFractaires. Disponible en ligne : [Cancers_Différenciés_De_La_Thyroïde_2023.pdf](#)

³⁵ La Ligue Contre le Cancer. Cancer de la thyroïde. Disponible en ligne : [Cancer de la thyroïde | Ligue contre le cancer](#)

6. Annexes

Référence	A phase II basket study of the oral TRK inhibitor larotrectinib in subjects with NTRK fusion-positive tumors (en date du 10 septembre 2019)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02576431
Objectif principal de l'étude	Déterminer le pourcentage de réponse objective chez des patients âgés d'au moins 12 ans atteints d'une tumeur solide, avec fusion d'un gène NTRK, pour chacune des 9 cohortes.
Type d'étude	Etude « panier » de phase II, multicentrique, en ouvert, multi-cohorte, internationale
Dates et durée de l'étude	Période d'inclusion : 13 octobre 2015 - toujours en cours d'inclusion. 22 centres répartis aux Etats Unis, en Europe, à Singapour et en Corée du Sud (dont 1 en France, à Bordeaux).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Adolescents et adultes (≥ 12 ans au lieu de 18 ans auparavant suite à l'amendement 5.0 du 17/06/2016), - atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, - avec une fusion d'un gène NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 identifié par des analyses moléculaires ; - Ayant reçu les traitements standards appropriés à l'histologie ou à la localisation tumorale et au stade de la maladie (cf. description en annexe) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans l'incapacité de tolérer ces traitements <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans l'incapacité d'en retirer un bénéfice clinique selon l'investigateur. <p>A noter que contrairement aux autres études, les critères d'inclusion sont moins restrictifs concernant les traitements antérieurs : la progression avec le traitement antérieur n'était pas requise. Ceci permet l'inclusion de patients dès la première ligne de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 1 lésion mesurable selon les critères RECIST V1.1 pour les cohortes 1 à 6. Les patients avec lésion non mesurable pouvaient être inclus dans la cohorte 8 quel que soit l'histologie ou la localisation de la tumeur ; - Les patients de la cohorte 7 (tumeur primitive du système nerveux central) devaient répondre aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • avoir reçu des traitements antérieurs, incluant la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. La radiothérapie devait avoir été complétée au moins 12 semaines avant l'instauration du larotrectinib, • avoir au moins 1 lésion mesurable sur 2 dimensions (confirmée à l'imagerie par résonance magnétique et évaluable sur les critères RANO), la taille devant être ≥ 1 cm sur ces 2 dimensions, et visible sur > 1 coupe à l'imagerie, • résultats d'imagerie disponibles dans les 28 jours avant l'inclusion alors que le patient était sous corticoïdes à dose stable depuis au moins 5 jours ; - Score ECOG ≤ 3 ou indice de performance de Lansky $\geq 40\%$ (patients < 16 ans) ou un indice de performance de Karnofsky ou de Lansky $\geq 50\%$ en cas de tumeur primitive du système nerveux central.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de progression de la maladie après traitement par un inhibiteur des récepteurs TRK. Les patients ayant reçu un inhibiteur des récepteurs TRK pendant moins de 28 jours et l'ayant abandonné en raison d'une intolérance demeuraient admissibles à l'étude ; - Métastase(s) cérébrale(s) instable(s) ou symptomatique(s). Les patients avec une tumeur primitive du système nerveux central étaient éligibles ; - Tumeur concomitante non contrôlée exceptés les carcinomes in situ du col de l'utérus, cancers du sein ou de la peau, les tumeurs superficielles de la vessie, cancers de la prostate de stade précoce, et les tumeurs épidermoïdes ou basocellulaires cutanées ; - Maladie cardiovasculaire instable définie par une hypertension non contrôlée, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral au cours des 3 mois précédant la sélection.

Schéma de l'étude	<p style="text-align: center;">Initiation</p> <p>Patients¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultes et adolescents (≥12 ans) • Tumeur localement avancé ou métastatique • Fusion du gène NTRK <p>Cohortes pour l'analyse :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CBNPC 2. Cancer de la thyroïde 3. Sarcome 4. Cancer colorectal 5. Tumeur des glandes salivaires 6. Cholangiocarcinome 7. Tumeur primitive du SNC 8. Autres cancers (non listés ci-dessus) 9. Eligible mais non documenté par laboratoire <p>100 mg BID</p> <p><i>Poursuite du traitement jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou décès</i></p> <p>Période d'inclusion totale</p> <p>Les patients étaient répartis dans l'une des 9 cohortes selon leur histologie et localisation tumorale.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohorte 1 : cancer bronchique non à petites cellules, – Cohorte 2 : cancer de la thyroïde, – Cohorte 3 : sarcome, – Cohorte 4 : cancer colorectal, – Cohorte 5 : tumeur des glandes salivaires, – Cohorte 6 : cancer des voies biliaires, – Cohorte 7 : tumeur primitive du système nerveux central mesurable selon les critères RANO, – Cohorte 8 : tumeur solide mesurable autre que celles citées précédemment OU d'une tumeur solide non mesurable, – Cohorte 9 : patients avec une fusion d'un gène NTRK documentée par un laboratoire pour lequel la certification n'était pas confirmée par le promoteur au moment du consentement (cohorte ajoutée suite à l'amendement 7.0 du 24/07/2017).
Traitement étudié	<p>Dose administrée :</p> <p>Larotrectinib à la dose de 100 mg 2 fois/jour par voie orale (sous forme de gélule ou de solution buvable).</p> <p>Critères d'arrêt du traitement :</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité non acceptable, retrait de consentement du patient. Les patients dont la maladie a progressé étaient autorisés à continuer de recevoir le larotrectinib à la discrétion de l'investigateur si un bénéfice clinique était attendu.</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Les traitements concomitants étaient autorisés pendant l'étude, à l'exception des autres agents anti-tumoraux, des inhibiteurs/inducteurs puissants du CYP3A4, ainsi que de tout autre traitement expérimental.</p> <p>La radiothérapie palliative et la chirurgie étaient autorisées pendant l'étude si elles étaient jugées nécessaires par l'investigateur.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de réponse objective, évaluée par un comité indépendant.</p> <p>Les évaluations de la maladie avaient lieu 1 fois toutes les 4 semaines pendant 52 semaines, 1 fois à la visite de fin de traitement, puis tous les 3 mois ± 1 mois jusqu'à la fin du suivi. La réponse devait être confirmée lors d'une 2ème évaluation ayant lieu au moins 28 jours après la 1ère.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> – Pourcentage de réponse objective évalué par l'investigateur ; – Durée de la réponse (évaluée par l'investigateur ou le comité indépendant d'évaluation des données) ; – Survie sans progression ; – Survie globale ; – Tolérance.
Critères de jugement exploratoire d'intérêt	<p>Qualité de vie mesurée par les questionnaires EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L (amendement du 3.0 du 19/10/2015) et PedsQL (amendement 5.0 du 17/06/2016)</p>
Taille de l'échantillon	<p>Il a été considéré que pour chaque cohorte un pourcentage de réponse objective ≤ 10% était insuffisant pour poursuivre l'étude, alors qu'un pourcentage ≥ 30% démontrait l'efficacité suffisante du traitement.</p> <p>Il a été prévu d'inclure jusqu'à 18 patients dans chacune des cohortes 1 à 7 soit un maximum de 126 patients et jusqu'à 25 dans chacune des cohortes 8 et 9, conduisant à un total de 176 patients au maximum dans l'étude.</p>

Dans toutes les cohortes, les patients n'ayant aucune évaluation radiologique de la maladie après l'instauration (quel que soit le motif, y compris le décès), étaient remplacés.

VITRAKVI 25 mg, 100 mg, et 20 mg/ml, 12 février 2025
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr