

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

repotrectinib

AUGTYRO 40 et 160 mg,

gélule

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026

- Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS-1 positif
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication « AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé »

Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : – Les données d'une étude non comparative de type basket ayant inclus six cohortes de différents types de tumeurs et utilisant le taux de réponse comme critère d'évaluation ; – l'absence de comparaison robuste permettant d'estimer l'apport thérapeutique d'AUGTYRO chez les patients naïfs ou déjà traités par ITK avec ROS1 positif, face aux thérapeutiques déjà disponibles : crizotinib et chimiothérapie ; – un profil de tolérance marqué avec une incidence d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 observés chez 59 % des patients et une incidence d'EI graves de 43 %. Le risque de fractures osseuses est noté comme un risque important dans le plan de gestion des risques (PGR). La Commission considère qu'en l'état actuel des données, AUGTYRO (repotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé.
Service médical rendu (SMR)	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication : « AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé ».
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.

Population cible	Sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude TRIDENT-1	10
3.2.2 Analyse poolée des résultats des phase I et II de l'étude TRIDENT-1	16
3.3 Profil de tolérance	17
3.3.1 Données issues des études cliniques	17
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	18
3.3.3 Données issues des PBRERs	19
3.3.4 Données issues du RCP	19
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24

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 – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire « non à petites cellules » (CBNPC) ROS1-positif avancé. AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des adultes et des patients pédiatriques âgés de 12 ans et plus atteints de tumeurs solides avancées exprimant une fusion du gène NTRK et – qui ont déjà reçu un inhibiteur des récepteurs de la tropomyosine kinase (tropomyosin receptor kinase, NTRK) ou – qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de NTRK et pour lesquels les options thérapeutiques ne ciblant pas la NTRK n'apportent qu'un bénéfice clinique limité, ou ont été épuisées. » Périmètre de l'indication concerné par la demande : « AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM (CBNPC ROS1+), la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM. Cette seconde indication n'est pas concernée par la présente évaluation, et fera l'objet d'une évaluation distincte par la Commission.
DCI (code ATC) Présentations concernées	repotrectinib (L01EX28) AUGTYRO 40 mg, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 gélule(s) (CIP : 34009 303 184 4 7) – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 120 gélule(s) (CIP : 34009 303 184 5 4) AUGTYRO 160 mg, gélule – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 20 gélule(s) (CIP : 34009 303 184 6 1) – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 60 gélule(s) (CIP : 34009 303 184 7 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Bristol-Myers Squibb
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 13/01/2025 AMM initiale conditionnelle soumise aux conditions figurant à l'annexe II de l'AMM (la soumission du rapport final de la phase I/II chez l'adulte (TRIDENT-1) et de la phase I/II chez des sujets pédiatriques et jeunes adultes avec altération ALK, ROS1 ou NTRK (CARE)). L'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou médecins compétents en cancérologie

	– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier – Accès compassionnel (1^{er} avril 2022 au 26 mars 2025) : • en deuxième ligne après crizotinib chez les patients atteints de CBNPC ROS1+ avancé. • tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK1-3, non résécables métastatiques ou localement avancées, chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée chez l'adulte est de 160 mg de repotrectinib une fois par jour pendant 14 jours, puis de 160 mg de repotrectinib deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase.
Mécanisme d'action	Repotrectinib est un inhibiteur du proto-oncogène tyrosine-protéine kinase ROS1, des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK, tropomyosin receptor tyrosine kinases) TRKA, TRKB, TRKC et de la kinase du lymphome anaplasique (ALK, anaplastic lymphoma kinase).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : AUGTYRO est pris en charge en Allemagne. Le 15 novembre 2023, la FDA a autorisé AUGTYRO dans une indication superposable « <i>treatment of adult patients with locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)</i> », puis une extension d'indication le 13 juin 2024 dans l'indication "<i>adult and pediatric patients 12 years of age and older with solid tumors that :</i> – <i>have a neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene fusion and</i> – <i>are locally advanced or metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity.</i> – <i>have progressed following treatment or have no satisfactory alternative therapy</i>"
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 22 avril 2026. • Date d'adoption : 6 mai 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) ALK + ROS1 FRANCE CANCER POUMON – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon¹. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

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

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

Le CBNPC aux stades avancés ou métastatiques est une maladie grave engageant le pronostic vital à court terme. Pour les patients atteints d'un CBNPC non résécable avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an et 5 ans sont respectivement de 54% et 5%. Chez les patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement ROS1, la progression de la maladie est rapide (survie sans progression médiane de 9-10 mois) avec une médiane de survie globale de 33 mois².

La qualité de vie des patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement ROS1 est fortement impactée et les métastases cérébrales sont également fréquentes (dans 30 à 50% des CBNPC). Les patients peuvent présenter des douleurs abdominales ou osseuses, une dyspnée sévère, des nausées, vomissements, anorexie, perte de poids, ainsi que des troubles neurologiques focaux en cas d'atteinte cérébrale.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme avec 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France en 2023¹, dont 63% chez l'homme. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80%)³ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques, et seuls 20 à 30% des diagnostics sont réalisés à un stade précoce opérable. Avec 33 100 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme¹. Les cellules tumorales du CBNPC peuvent présenter différentes mutations, la prévalence des CBNPC ROS1- positif est estimée à environ 1-2,5%. Dans le CBNPC, le réarrangement de ROS1 est exclusif des autres mutations oncogéniques. Ceux-ci sont généralement associés à des caractéristiques spécifiques⁴: prédominance chez les femmes, les non-fumeurs, les adénocarcinomes et les stades avancés (III-IV).

¹ INCa – Panorama des cancers en France – édition 2023. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

² rapport KBP 2020 ad-hoc : KBP2020 demande BMS - VF.

³ AS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

⁴ Bi H, Ren D, Ding X, Yin X, Cui S, Guo C, Wang H. Clinical characteristics of patients with ROS1 gene rearrangement in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Cancer Res. 2020 Jul;9(7):4383-4392.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations françaises (référentiel AURA⁴), les statuts EGFR, ALK, ROS1 et RET doivent impérativement être connus avant de débiter le traitement de 1^{ère} ligne en cas de maladie métastatique. Il est notamment recommandé d'effectuer une recherche d'altérations moléculaires ROS1 pour les stades métastatiques dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs avant de débiter le traitement de première ligne⁵.

En 1^{ère} ligne de traitement, les recommandations françaises⁴ et européennes recommandent l'utilisation d'une thérapie ciblée orale par crizotinib (XALKORI). Ce dernier est le premier traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans les CBNPC ROS1 mutés. Dans son avis du 13/05/2020, la Commission de la Transparence a considéré que le crizotinib n'avait pas de place dans le traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC avancé ROS1 (SMR insuffisant) mais qu'il avait une place en 2^{ème} ligne et plus après la chimiothérapie (SMR faible)⁶. Selon les recommandations européennes ESMO⁷, ROZLYTREK (entrectinib), est une option de thérapie ciblée en première ligne ou en deuxième ligne et plus chez les patients non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1. Cependant, ROZLYTREK (entrectinib) a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale⁸ « dans le traitement les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1 ». Avant l'arrivée du crizotinib la prise en charge du CBNPC avancé, en présence d'une mutation ROS1 reposait sur la chimiothérapie à base de sels de platine.

En 2^{ème} ligne et plus, il est recommandé d'utiliser le crizotinib (XALKORI) si non utilisé en 1^{ère} ligne ou une chimiothérapie à base de sels de platine chez les patients traités par un ITK ROS en première ligne. Selon les référentiels AURA, une chimiothérapie, si elle est réalisée, doit l'être par un doublet à base de pemetrexed⁴.

Le repotrectinib (AUGTYRO) était accessible en accès compassionnel en deuxième ligne chez les patients prétraités par crizotinib⁴.

A noter que selon les recommandations françaises (référentiel AURA⁴), « il est démontré que l'utilisation d'une immunothérapie chez un patient présentant une altération de l'EGFR, ALK, ou ROS1 est délétère, même chez ceux dont la tumeur exprime fortement PD-L1. Il est donc recommandé de vérifier la négativité de ces altérations oncogéniques avant de débiter une immunothérapie ».

⁵ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique, Cancer bronchique non à petites cellules 21^{ème} édition – 2025.

⁶ Commission de la Transparence, Avis 13 mai 2020 ; XALKORI 200 et 250 mg, gélule - Réévaluation

⁷ L. E. Hendriks, K. M. Kerr, J. Menis, T. S. Mok, U. Nestle, Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

⁸ ROZLYTREK 100 mg, et 200 mg, gélule- Avis de la commission de la transparence du 21 JUILLET 2021,

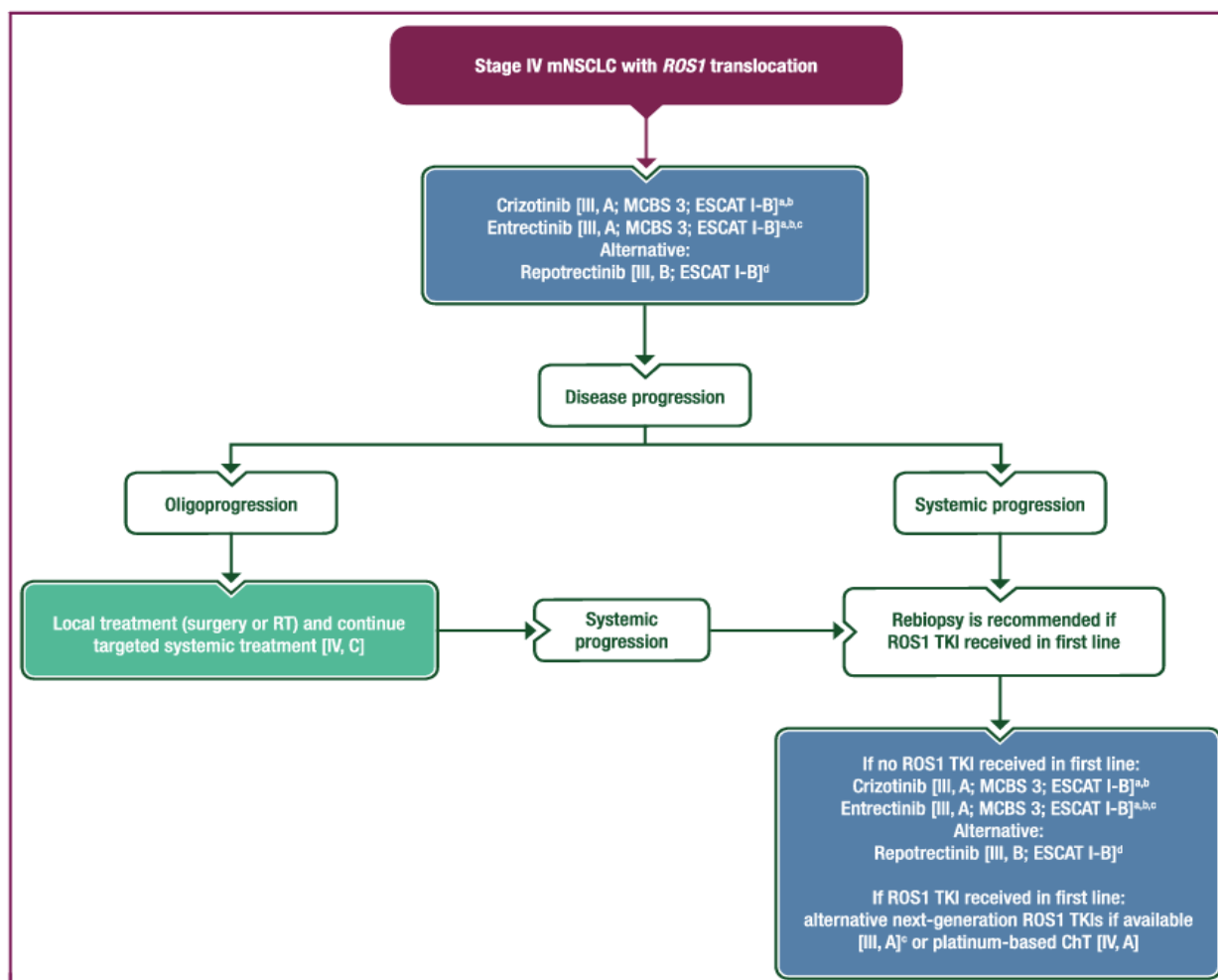


Figure 1 : Arbre décisionnel pour les CBNPC de stade IV avec réarrangements de ROS1 au stade métastatique (recommandations ESMO⁷)

Comparteurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les CCP de AUGTYRO sont les médicaments ou toute autre thérapie utilisés quelle que soit la ligne de traitement chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
XALKORI (crizotinib) Pfizer	Cancer du poumon non à petites cellules ROS1 (ProtoOncogène 1, Receptor Tyrosine Kinase) - positif et avancé	13/05/2020 (Réévaluation)	Insuffisant (1 ^{ère} ligne) Faible (2 ^{ème} ligne et plus)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.
ALIMTA (pemetrexed) Lilly et génériques : Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva	Alimta, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.

	lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde			ASMR V dans la prise en charge de 2 ^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.
TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis et génériques : Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer	Taxotere en association au cisplatine est indiqué dans le traitement du CPNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	21/07/2004 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association vinorelbine.
TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb et génériques : Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA	NA	NA
Génériques du cisplatine Accord, Mylan, Teva	CBNPC avancé ou métastaté	NA	NA	NA
Génériques du carboplatine Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva	CBNPC	NA	NA	NA
GEMZAR (gemcitabine) Lilly et génériques : Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun	En association avec le cisplatine en traitement de 1 ^{ère} ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	NA	NA	NA
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament et génériques : Accord, Arrow, Sandoz	CBNPC	16/03/2016 (RI)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique.
AVASTIN (bevacizumab) Roche	AVASTIN, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de CPNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique en 1 ^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde.

Le traitement suivant n'est pas considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- ROZLYTREK (entrectinib), car bien que disposant, d'une AMM dans « le traitement les patients adultes atteints de formes avancées de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

positif pour ROS1 (ROS1+), non précédemment traités par des inhibiteurs de ROS1 », il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 21/07/2021)⁹.

A noter que IBTROZI (taletrectinib) est approuvé aux Etats-Unis pour le CBNPC ROS1-positif et n'a actuellement pas d'AMM en France.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (le crizotinib et la chimiothérapie). Néanmoins, il persiste un besoin à disposer de traitement permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients atteints de CBNPC ROS1+ avancé.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de d'AUGTYRO (repotrectinib) repose sur l'étude TRIDENT-1, une étude de phase I/II, non comparative, multicentrique, internationale, de type **basket** chez les patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique ROS1-positif ou de tumeurs solides non résécables localement avancées ou métastatiques, exprimant une fusion du gène NTRK1-3, quelle que soit la ligne de traitement.

A noter que la demande de remboursement concerne uniquement les patients adultes atteints d'un CBNPC ROS1-positif avancé. Seuls les résultats relatifs à cette population sont évalués dans la présente demande.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude TRIDENT-1

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative, multicentrique, de type **basket** dont l'objectif était d'évaluer, sur la phase II, l'efficacité du repotrectinib sur le critère de jugement principal (taux de réponse objective (ORR) évalué par revue indépendante centralisée (BICR)) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides au stade avancé et porteurs d'un réarrangement des gènes ROS1 ou NTRK1-3.

Pour les tumeurs présentant un réarrangement ROS1, seuls les CBNPC étaient concernés par la phase II de l'étude TRIDENT-1. En revanche, pour les réarrangements NTRK, toutes les tumeurs solides pouvaient être incluses.

L'étude (phase 2) a débuté le 20/08/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 20/06/2022. L'étude a été conduite dans 152 centres et 19 pays (dont 8 centres en France ayant inclus 32 patients).

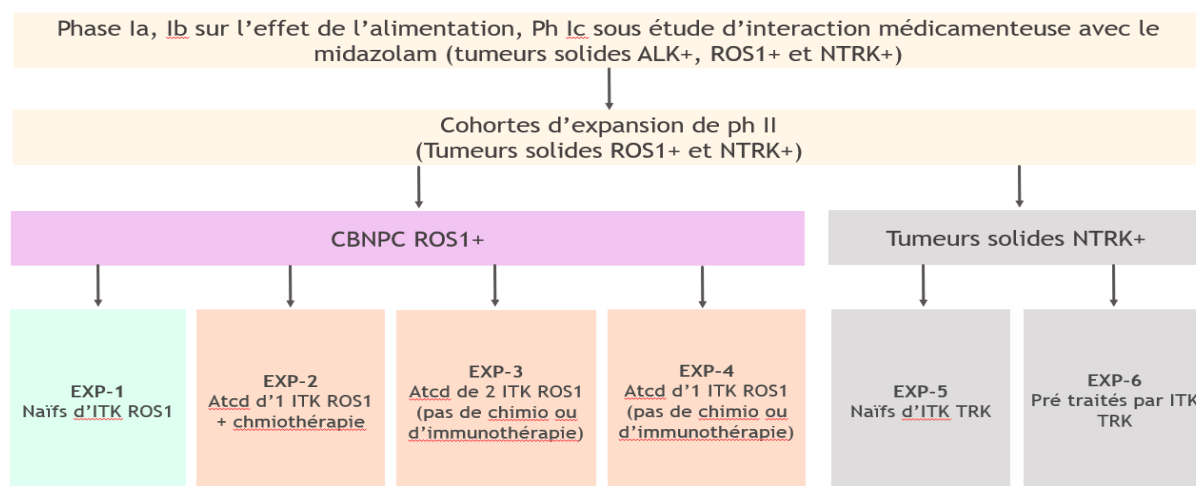
⁹ COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 21 JUILLET 2021 ; entrectinib ROZLYTREC 100 mg et 200 mg gélule.

Les patients étaient assignés à une des six cohortes d'expansion (EXP) en fonction des critères suivants :

- **EXP-1 : CBNPC ROS1-positif, naïfs d'ITK ROS1** et ayant reçu jusqu'à 1 ligne de chimiothérapie ou d'immunothérapie,
- **EXP-2 : CBNPC ROS1-positif, ayant reçu 1 traitement antérieur par ITK ROS1** et au moins une chimiothérapie à base de sels de platine (seule ou en association à une immunothérapie),
- **EXP-3 : CBNPC ROS1-positif, ayant reçu 2 traitements antérieurs par ITK ROS1**, et aucune chimiothérapie ou immunothérapie,
- **EXP-4 : CBNPC ROS1-positif, ayant reçu 1 traitement antérieur par ITK ROS1** et aucune chimiothérapie ou immunothérapie,
- **EXP-5 : NTRK+, naïfs d'ITK TRK** et pouvant avoir reçu des chimiothérapies ou immunothérapies antérieures sans limite de nombre,
- **EXP-6 : patients atteints de tumeur solide NTRK+, ayant reçu 1 à 2 ITK TRK** et éventuellement des chimiothérapies antérieures ou immunothérapie autorisée,

L'étude dispose de données issues de quatre analyses. Les résultats de la phase II à la date d'extraction de base du 20/06/2022 (analyse principale) et du 03/09/2024 (dernière analyse de suivi disponible), ainsi que les résultats de l'analyse poolée des phases I et II à la date d'extraction du 03/09/2024, sont présentés dans la présente demande.

Le schéma de l'étude est présenté ci-après :



ALK (anaplastic lymphoma kinase) : kinase du lymphome anaplasique, atcd : antécédent, CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules, EXP : cohorte d'expansion, NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) : récepteur tyrosine-kinase de la neurotrophine, ROS1 (receptor tyrosine kinase encoded by the ROS1 gene) : récepteur de la tyrosine kinase codée par le gène ROS1, ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase, TRK (tropomyosin receptor kinase) : récepteur kinase de la tropomyosine.

Figure 2 : Schéma de l'étude de phase I/II TRIDENT-1

Traitements reçus

À la date d'extraction du 03/09/2024, un total de 328 patients a été inclus pour recevoir repotrectinib par voie orale à une dose de 160 mg une fois par jour pendant les 14 premiers jours, après quoi les patients pouvaient continuer le traitement à ce dosage ou la dose pouvait être augmentée à 160 mg deux fois par jour à condition de remplir les critères suivants :

- aucune preuve d'effets indésirables de grade ≥ 3 liés au traitement ;
- aucun vertige, ataxie ou paresthésie de grade ≥ 2 ne pouvant être pris en charge ;
- aucune anomalie des mesures en laboratoire cliniquement significative de grade ≥ 3 .

Population de l'étude

Les patients avec un CBNPC ROS1-positif ayant de métastases cérébrales stables et asymptomatiques pouvaient être inclus dans l'étude. Les patients étaient majoritairement des femmes (62,4 %), de type asiatique (50,8 %) ou caucasien (40,7 %), avec un âge médian de 56 ans. La majorité présentait un score de performance ECOG de 1 (63,9 %). Les patients ayant un score ECOG ≥ 2 n'étaient pas inclus dans l'étude. La majorité des patients étaient atteints d'un adénocarcinome (96 %). Des métastases cérébrales ont été rapportées chez 33 % des patients. Les patients avaient reçu en médiane un traitement antérieur (min-max : 0 – 3) dont 27 % étaient naïfs de tout traitement. Les traitements systémiques les plus fréquemment administrés étaient les ITK (65,4%) suivis par la chimiothérapie (28,4%). Parmi les 202 patients ayant reçu auparavant un inhibiteur de ROS1, 21 % avaient été traités par entrectinib et 80 % par crizotinib.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Etude TRIDENT-1

	Patients CBNPC ROS1+ N = 327
Age, années	
Médiane (min-max)	56,0 (27,0-93,0)
≥ 18 ans à <65 ans, n (%)	258 (78,9)
≥ 65 ans à <75 ans, n (%)	52 (15,9)
≥ 75 ans, n (%)	17 (5,2)
Sexe, n (%)	
Femme	204 (62,4)
Homme	123 (37,6)
Ethnie, n (%)	
Asiatique	166 (50,8)
Caucasien	133 (40,7)
Africain ou afro-américain	9 (2,8)
Autre	4 (1,2)
Manquant ou inconnu	15 (4,6)
Score ECOG, n (%)	
0	117 (35,8)
1	209 (63,9)
Manquant	1 (0,3)
Tabagisme, n (%)	
Jamais	221 (67,6)
Ancien fumeur	101 (30,9)
Fumeur	5 (1,5)
Classification histologique, n (%)	
Adénocarcinome	314 (96,0)
Sarcome	0
Carcinome thyroïdien papillaire	0
Carcinome sécrétoire	0
Carcinome squameux	4 (1,2)
Sarcome à cellules fusiformes	0
Métastases cérébrales selon le BICR, n (%)	

Oui	108 (33,0)
Non	219 (67,0)
Non évalué par BICR	0
Nombre de lignes de traitement systémique antérieures reçues, n (%)	
Médiane (min-max)	1,0 (0-3)
0	88 (26,9)
1	129 (39,4)
2	91 (27,8)
≥3	19 (5,8)
Type de traitement systémique antérieur reçu, n (%)	
ITK	214 (65,4)
Chimiothérapie	93 (28,4)
Immunothérapie	1 (0,3)
Autre thérapie ciblée	13 (4,0)

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **taux de réponse objective (ORR)¹⁰**.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Durée de réponse (DOR)¹¹
- Délai de réponse (TTR)¹²
- Taux de bénéfice clinique (CBR)¹³
- Survie sans progression (SSP)¹⁴
- Survie globale (SG)¹⁵
- ORR Intracrânienne
- SSP du système nerveux central.

Le nombre de patients nécessaire a été calculé pour chacune des cohortes d'expansion en fonction de l'ORR attendu (ORR > 66 % pour EXP-1, > 23 % pour EXP-2, >10 % pour EXP-3 et >35 % pour EXP-4). Des statistiques descriptives ont été utilisées pour évaluer l'ensemble des critères de jugement principaux et secondaires de l'étude.

Effectifs

Le tableau ci-dessous présente la répartition des patients atteints de CBNPC-ROS1 + selon les deux dates d'analyse (analyse principale et la dernière analyse de suivi).

¹⁰ évalué par le BICR, selon les critères RECIST v1.1, défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète (CR) ou une réponse partielle (PR) confirmée. Une réponse confirmée est définie comme une réponse persistante 4 semaines après son évaluation ;

¹¹ évaluée par le BICR, définie comme le délai entre la première observation d'une réponse objective (CR ou PR) et la date d'observation d'une progression radiologique documentée de la maladie ;

¹² évalué par le BICR, défini comme le délai entre la première prise de repotrectinib et la date de première observation de réponse objective (CR ou PR) ; nne réponse confirmée est définie comme une réponse persistante 4 semaines après son évaluation.

¹³ évalué par le BICR, défini comme la proportion de patients obtenant une CR, PR ou une maladie stable ≥6 semaines (SD) comme meilleure réponse au traitement ;

¹⁴ évalué par le BICR, définie comme le délai entre la première prise de repotrectinib et la date d'observation d'une progression radiologique documentée de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) ;

¹⁵ définie comme le délai entre la première prise de repotrectinib et la date du décès du patient (toutes causes confondues) ;

Tableau 3 : Répartition des patients avec un CBNPC ROS1-positif - Etude TRIDENT-1

	Patients CBNPC ROS1+	
	Analyse principale (20/06/2022)	Analyse de suivi (03/09/2024)
Patients inclus, n	257	328
Patients traités, n (%)	256 (99,6)	327 (99,7)
Patients en cours de traitement, n (%)	132 (51,4)	72 (22,0)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	124 (48,2)	255 (77,7)
Progression radiologique	67 (26,1)	121 (36,9)
Décision du médecin	19 (7,4)	58 (17,7)
Evènement indésirable	16 (6,2)	32 (9,8)
Décès	11 (4,3)	21 (6,4)
Retrait du consentement	11 (4,3)	21 (6,4)
Perdu de vue	0	2 (0,6)
Patients étant sortis d'étude, n (%)	89 (34,6)	203 (61,9)
Décès	59 (23,0)	153 (46,6)
Retrait du consentement	29 (11,3)	40 (12,2)
Perdu de vue	0	9 (2,7)
Patient inclus jamais traité	1 (0,4)	1 (0,3)
Durée de suivi, médiane (min-max) - mois	11,9 (0,2 – 33,8)	35,9 (17,2 - 60,2)

Résultats sur le critère de jugement principal de la phase II : ORR, population CBNPC ROS1-positif

A la date d'extraction de base du 20/06/2022 (analyse principale), l'ensemble des patients ayant été traités incluait 256 patients. Le suivi médian pour ces patients était de 11,9 mois (min-max : 0,2 – 33,8 mois). La population d'analyse de l'efficacité comprenait uniquement les patients qui avaient reçu le traitement avant la date du 15 octobre 2021 (afin de garantir un suivi d'une durée minimale de 6 mois après la première évaluation post-baseline pour chaque patient inclus), et incluait 156 patients. Parmi ces derniers, le taux de réponse globale évalué par le BICR était de 77,8 % (IC 95 % [65,5 ; 87,3]) dans la cohorte des patients naïfs d'ITK ROS1 (cohorte EXP-1), dont 4 patients (6,3 %) avec une réponse complète. Dans les cohortes ayant inclus des patients précédemment traités par un ITK ROS1 (EXP-2, EXP-3, EXP-4), le taux de réponse globale était de :

- Cohorte EXP-2 : 43,5 % (IC 95 % [23,2 ; 65,5]) dont 1 patient (4,3 %) avec une réponse complète,
- Cohorte EXP-3 : 29,4 % (IC 95 % [10,3 ; 56,0]) dont 1 patient (5,9 %) avec une réponse complète,
- Cohorte EXP-4 : 37,7 % (IC 95 % [24,8 ; 52,1]) dont 3 patients (5,7 %) avec une réponse complète.

Tableau 4 : Taux de réponse globale évalué par le BICR chez les patients avec un CBNPC ROS1-positif (population d'analyse d'efficacité) – Etude TRIDENT-1

	EXP-1 N = 63	EXP-2 N = 23	EXP-3 N = 17	EXP-4 N = 53
Taux de réponse globale				
%	77,8	43,5	29,4	37,7
[IC95%]	[65,5 ; 87,3]	[23,2 ; 65,5]	[10,3 ; 56,0]	[24,8 ; 52,1]

Réponse complète, n (%)	4 (6,3)	1 (4,3)	1 (5,9)	3 (5,7)
Réponse partielle, n (%)	45 (71,4)	9 (39,1)	4 (23,5)	17 (32,1)

A la date d'extraction de base du 03/09/2024, au total 328 patients atteints de CBNPC ROS1-positif ont été inclus dans l'étude de phase II. Parmi eux, 327 ont reçu au moins une dose de traitement. Le suivi médian pour ces patients était de 35,9 mois (min-max : 17,2 - 60,2 mois). Parmi les patients traités, la proportion de patients toujours en cours de traitement à la date de l'extraction de base était de 22,0%.

La population d'analyse de l'efficacité pour les patients CBNPC ROS1-positif, comprenant l'ensemble des patients qui avaient reçu le traitement avant la date du 03 janvier 2024, incluait 308 patients répartis de la façon suivante : 34,6 % dans la cohorte EXP-1, 15,3 % dans la cohorte EXP-2, 12,5 % dans la cohorte EXP-3 et 31,8 % dans la cohorte EXP-4. Les taux de réponse globale évaluée par le BICR dans les différentes cohortes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Taux de réponse globale évalué par le BICR chez les patients avec un CBNPC ROS1-positif (population d'analyse d'efficacité) – Etude TRIDENT-1

	EXP-1 N = 113	EXP-2 N = 50	EXP-3 N = 41	EXP-4 N = 104	Total EXP 2-4 N=195
Taux de réponse globale					
%	77,0	40,0	31,7	49,0	43,1
[IC95%]	[68,1 ; 84,4]	[26,4 ; 54,8]	[18,1 ; 48,1]	[39,1 ; 59,0]	[36,0 ; 50,3]
Réponse complète, n (%)	19 (16,8)	2 (4,0)	1 (2,4)	8 (7,7)	11 (5,6)
Réponse partielle, n (%)	68 (60,2)	18 (36,0)	12 (29,3)	43 (41,3)	73 (37,4)

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

A la date d'extraction de base du 03/09/2024, la médiane de SSP était de 30,2 mois dans la cohorte EXP-1. Elle était respectivement de 5,5, 3,6 et 9,2 mois dans les cohortes EXP-2, EXP-3 et EXP-4. La médiane du suivi était de 36 mois.

La médiane de SG n'a pas été atteinte dans la cohorte EXP-1. Elle était respectivement de 20,9, 13,7 et 20,5 mois dans les cohortes EXP-2, EXP-3 et EXP-4.

Le taux de réponse globale intracrânienne était de 85,7% dans la cohorte EXP-1. Elle était respectivement de 50%, 0% et 43,5% dans les cohortes EXP-2, EXP-3 et EXP-4.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires d'intérêt chez les patients avec un CBNPC ROS1-positif (population d'analyse d'efficacité) – Etude TRIDENT-1

	EXP-1 N = 113	EXP-2 N = 50	EXP-3 N = 41	EXP-4 N = 104	Total EXP 2-4 N=195
Taux de bénéfice clinique					
n (%)	105 (92,9)	35 (70,0)	23 (56,1)	83 (79,8)	141 (72,3)
[IC95%]	[86,5 ; 96,9]	[55,4 ; 82,1]	[39,7 ; 71,5]	[70,8 ; 87,0]	[65,5 ; 78,5]
Durée de réponse					
Médiane, mois [IC95%]	36,8 [25,6 ; NE]	12,8 [5,6 ; NE]	7,2 [3,7 ; NE]	14,9 [7,7 ; 31,4]	12,8 [7,6 ; 22,6]

Maintien de la réponse à :					
≥12 mois, % [IC95%]	76,8 [67,6 ; 86,0]	52,6 [30,2 ; 75,1]	26,9 [1,5 ; 52,4]	56,7 [42,7 ; 70,7]	51,2 [40,2 ; 62,2]
≥24 mois, % [IC95%]	63,0 [52,2 ; 73,8]	29,5 [7,8 ; 51,1]	26,9 [1,5 ; 52,4]	43,3 [28,3 ; 58,3]	37,4 [26,1 ; 48,7]
Survie sans progression					
Médiane, mois [IC95%]	30,2 [18,5 ; 44,8]	5,5 [3,7 ; 7,4]	3,6 [1,9 ; 6,0]	9,2 [7,4 ; 12,7]	7,3 [5,5 ; 9,0]
Taux de survie sans progression à :					
≥12 mois, % [IC95%]	70,0 [61,1 ; 78,9]	25,1 [11,8 ; 38,5]	11,8 [1,3 ; 22,3]	40,4 [30,3 ; 50,5]	30,5 [23,6 ; 37,5]
≥24 mois, % [IC95%]	54,7 [44,8 ; 64,6]	14,1 [2,8 ; 25,3]	8,8 [0 ; 18,1]	29,9 [20,1 ; 39,8]	21,5 [15,0 ; 27,9]
Survie globale					
Médiane, mois [IC95%]	NE [38,4 ; NE]	20,9 [11,8 ; NE]	13,7 [6,6 ; 34,2]	20,5 [17,8 ; 32,0]	20,1 [15,0 ; 27,4]
Taux de survie globale à :					
≥12 mois, % [IC95%]	85,2 [78,5 ; 91,9]	61,1 [47,0 ; 75,3]	53,6 [37,7 ; 69,4]	72,7 [63,7 ; 81,6]	65,6 [58,6 ; 72,6]
≥24 mois, % [IC95%]	70,4 [61,7 ; 79,2]	44,2 [29,3 ; 59,0]	41,3 [25,1 ; 57,6]	49,1 [38,8 ; 59,3]	46,1 [38,6 ; 53,6]
Taux de réponse globale Intracrânienne					
n (%)	12/14 (85,7)	5/10 (50,0)	0/6	10/23 (43,5)	15/39 (38,5)
[IC95%]	[57,2 ; 98,2]	[18,7 ; 81,3]	[0,0 ; 45,9]	[23,2 ; 65,5]	[23,4 ; 55,4]

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TRIDENT-1 dans des analyses exploratoires à l'aide d'un questionnaire : EORTC-QLQ-C30. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Analyse poolée des résultats des phase I et II de l'étude TRIDENT-1

Cette analyse poolée a inclus, à la date d'extraction de base du 03/09/2024 :

- ➔ les 308 patients CBNPC ROS1-positif de la phase II ET
- ➔ 15 patients supplémentaires issues de la phase I de TRIDENT-1 et répondant aux critères d'inclusion/non-inclusion prévus pour la phase II.

Ainsi, au total 323 patients ont été inclus dans la population d'analyse poolée dont les résultats sont présentés ci-dessous.

Tableau 7 : Taux de réponse globale évalué par le BICR chez les patients avec un CBNPC ROS1-positif (population d'analyse poolée) – Etude TRIDENT-1

	EXP-1 N = 121	EXP-2 N = 53	EXP-3 N = 42	EXP-4 N = 107	Total EXP 2-4 N=202
Taux de réponse globale					
%	77,7	39,6	31,0	48,6	42,6
[IC95%]	[69,2 ; 84,8]	[26,5 ; 54,0]	[17,6 ; 47,1]	[38,8 ; 58,5]	[35,7 ; 49,7]
Réponse complète, n (%)	19 (15,7)	2 (3,8)	1 (2,4)	8 (7,5)	11 (5,4)
Réponse partielle, n (%)	75 (62,0)	19 (35,8)	12 (28,6)	44 (41,1)	75 (37,1)

Tableau 8 : Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires d'intérêt chez les patients avec un CBNPC ROS1-positif (population d'analyse poolée) – Etude TRIDENT-1

	EXP-1 N = 121	EXP-2 N = 53	EXP-3 N = 42	EXP-4 N = 107	Total EXP 2-4 N=202
Taux de bénéfice clinique					
n (%) [IC95%]	112 (92,6) [86,3 ; 96,5]	38 (71,1) [57,7 ; 83,2]	23 (54,8) [38,7 ; 70,2]	85 (79,4) [70,5 ; 86,6]	146 (72,3) [65,6 ; 78,3]
Durée de réponse					
Médiane, mois [IC95%]	33,6 [25,5 ; NE]	11,0 [5,6 ; 20,3]	7,2 [3,7 ; NE]	14,9 [7,7 ; 31,4]	12,7 [7,6 ; 22,6]
Maintien de la réponse à :					
≥12 mois, % [IC95%]	76,2 [67,3 ; 85,1]	50,0 [28,1 ; 71,9]	26,9 [1,5 ; 52,4]	56,9 [43,0 ; 70,9]	50,8 [39,9 ; 61,7]
≥24 mois, % [IC95%]	61,8 [51,2 ; 72,4]	28,0 [7,3 ; 48,7]	26,9 [1,5 ; 52,4]	43,5 [28,5 ; 58,5]	37,0 [25,8 ; 48,3]
Survie sans progression					
Médiane, mois [IC95%]	30,2 [19,3 ; 38,6]	5,4 [3,6 ; 7,3]	3,6 [1,9 ; 5,5]	9,2 [7,4 ; 11,3]	7,1 [5,5 ; 8,6]
Survie globale					
Médiane, mois [IC95%]	74,6 [44,4 ; NE]	22,8 [12,2 ; NE]	13,0 [6,6 ; 34,2]	20,5 [17,8 ; 31,4]	20,1 [15,0 ; 27,4]
Taux de réponse globale Intracrânienne					
n (%) [IC95%]	12/14 (85,7) [57,2 ; 98,2]	5/10 (50%) [18,7 ; 81,3]	0/6 (0) [0,0 ; 45,9]	10/23 (43,5) [23,2 ; 65,5]	15/39 (38,4) [23,4 – 55,4]

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

A la date de l'extraction de base du 03/09/2024, la population d'analyse de la tolérance pour les patients CBNPC ROS1-positif, incluait 327 patients répartis de la façon suivante : 34,6 % dans la cohorte EXP-1, 15,3 % dans la cohorte EXP-2, 12,5 % dans la cohorte EXP-3, 31,8 % dans la cohorte EXP-4 et 5,8 % dans la cohorte EXP-autre.

La durée médiane de traitement était de 10,09 mois avec 60,9 % des patients traités pendant plus de 6 mois et 36,1 % traités pendant plus de 18 mois. La durée médiane de suivi était 35,9 mois.

➔ Incidence des événements indésirables

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable (EI) était de 99,4 %, les EI les plus fréquemment rapportés, survenus chez plus de 10 % des patients ont été : les vertiges (65 %), la dysgueusie (52 %), l'anémie (41 %), la constipations (40 %), les paresthésies (36 %), la dyspnée (30 %), l'élévation des ALAT (29 %), l'élévation des ASAT (27 %), l'ataxie (24 %), la fatigue (22 %), les nausées (21 %), l'élévation des CPK plasmatiques (21 %), et la faiblesse musculaire (17 %).

→ Les EI graves

Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI grave était de 43 %. Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été la pneumonie (5,5 %), l'épanchement pleural (3,7 %), la dyspnée (3,4 %), l'hypoxie (2,1 %), les embolies pulmonaires (1,5 %), l'insuffisance respiratoire (1,5 %), les pneumopathies interstitielles (1,5 %) et l'épanchement péricardique (1,8 %).

→ Les EI de grades ≥ 3

L'incidence des EI de grades ≥ 3 était de 59 %. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'augmentation du poids (5 %), l'élévation des ALAT (3 %), l'élévation des ASAT (3 %), l'élévation des CPK plasmatiques (4,3 %), la diminution des neutrophiles (3 %), la pneumonie (5 %), l'épanchement pleural (3,4%), la dyspnée (6 %), l'anémie (7 %), l'embolie pulmonaire (3,4 %), la syncope (2,1 %) et l'épanchement péricardique (2,4 %).

→ Les EI considérés liés au traitement

Les EI considérés liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans la population étaient les affections du système nerveux (86,2%), les affections gastro-intestinales (52,6%) et les investigations (50 %). Les EI de grades 3-4 considérés liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les élévations des CPK plasmatiques (4,3 %), la diminution des neutrophiles (2,8%), les élévations des ALAT (1,5 %), les élévations des ASAT (1,2 %), les anémies (3 %) et les vertiges (2 %).

→ Événements indésirables ayant entraîné le décès

Des EI fatals ont été rapportés chez 21 patients (6,4 %) de la population CBNPC ROS1-positif. Un seul EI conduisant au décès a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur, il s'agissait d'un cas de mort subite. Un EI fatal correspondant à une fracture de fémur a été rapporté chez un patient et considéré non lié au traitement par l'investigateur.

→ Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement était de 10,7%. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient principalement des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (3,4%), des affections du système nerveux (1,5%), des troubles cardiaques (1,5%) et des affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (1,2%).

→ Événements indésirables d'intérêt spécifique

Les EI d'intérêt spécifique sont les vertiges (67 %), dysgueusie (57,2 %), paresthésie (42,5 %), augmentation des enzymes hépatiques (35,2 %), ataxie (30,9 %), troubles cognitifs (25,4 %), faiblesse musculaire (24,5 %), neuropathie sensorielle périphérique (22 %), troubles du sommeil (19,9 %), troubles de la vision (13,8 %), troubles de l'humeur (7,3 %), fractures osseuses (4,3 %), pneumopathie (4 %) et allongement de l'intervalle QT (1,2 %).

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

Le résumé des risques du PGR de AUGTYRO (version 0.3, 26/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9 : Risques importants identifiés, risques importants potentiels et informations manquantes d'AUGTYRO

Risques importants identifiés	Fractures osseuses
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Sécurité de l'utilisation à long terme

Aucune activité additionnelle de PV ou de mesure de minimisation de risque n'a été mise en place au-delà de la notification des effets indésirables, de la détection de signaux et des mesures de minimisation de risque de routine.

3.3.3 Données issues des PBRERs

Le dernier PBRER (n°3) fourni par le laboratoire couvre la période du 15/11/2024 au 14/05/2025.

Le nombre cumulé de patients ayant été exposés à repotrectinib dans les essais cliniques sponsorisés par le laboratoire est de 931 depuis 03/10/2016. De plus, 88 patients ont été exposés au repotrectinib dans le cadre du programme d'accès pré-AMM. Par conséquent, au total, environ 1 019 sujets ont été exposés au repotrectinib entre le 31 octobre 2016 et le 14 mai 2025.

L'exposition internationale cumulée post-marketing, du 15 novembre 2023 (première AMM aux Etats-Unis) au 14 mai 2025, est estimée à 112 patient-années.

À l'issue de la procédure PSUSA, il a été demandé au titulaire d'AMM d'inclure « les fractures osseuses » comme un risque identifié important dans le PSUR.

Sur la période considérée, aucune nouvelle information pertinente n'a été identifiée concernant la sécurité/efficacité susceptible de modifier le profil bénéfice/risque existant du repotrectinib pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé.

3.3.4 Données issues du RCP

Le RCP résume les effets indésirables signalés chez les patients sous AUGTYRO dans le cadre de l'étude TRIDENT-1 menée chez des patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique ROS1-positif ou de tumeurs solides non résécables localement avancées ou métastatiques, exprimant une fusion du gène NTRK1-3, quelle que soit la ligne de traitement (n = 565) et de l'étude CARE (n = 38) incluant des patients pédiatriques. Selon le RCP, « Les effets indésirables les plus fréquents chez les adultes étaient les sensations vertigineuses (65 %), la dysgueusie (57 %), la constipation (39 %), la paresthésie (39 %), l'anémie (38 %) et la dyspnée (31 %). Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la pneumonie (6,2 %), la dyspnée (3,5 %), l'épanchement pleural (3,0 %), la fièvre (1,2 %), la faiblesse musculaire (1,1 %), l'anémie (1,1 %) et la pneumopathie inflammatoire (1,1 %). Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez 43 % des patients, les plus souvent signalés étant : anémie (8,8 %), dyspnée (6,7 %), pneumonie (5,7 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (3,4 %), poids augmenté (3,2 %), aspartate aminotransférase augmentée (2,7 %), épanchement pleural (2,3 %) et nombre de neutrophiles diminués (2,1 %). Le pourcentage de patients ayant arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables était de 6,2 % ».

« Des fractures osseuses (dont fracture du pied, fracture de côte, fracture pathologique, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture du fémur, fracture du péroné, fracture rachidienne par compression, fracture du sternum, fracture d'un membre supérieur) ont été signalées chez 3,5 % des patients (20/565). Des fractures osseuses de grade 3 ont été signalées chez 0,4 % des patients (2/565). La

durée médiane d'apparition était de 5,6 mois (intervalle : 10 jours à 2,5 ans). Une résolution est survenue chez 10 patients (50,0 %) avec un délai médian de résolution de 40 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 220,9+ semaines). Une interruption de la dose s'est avérée nécessaire chez 0,7 % des patients (4/565). Un arrêt du traitement par AUGTYRO s'est avéré nécessaire chez 0,2 % des patients (1/565) en raison de fractures osseuses. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

AUGTYRO a fait l'objet d'un accès compassionnel du 1er avril 2022 au 26 mars 2025 dans les indications suivantes :

- cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique ROS1-positif, chez des patients adultes ayant déjà reçu une première ligne de traitement par crizotinib : 89 patients traités ;
- tumeurs solides exprimant une fusion du gène NTRK1-3, non résécables métastatiques ou localement avancées, chez des patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement : 29 patients traités.

Dans le cadre du programme d'accès compassionnel (1er avril 2022 au 26 mars 2025), un total de 131 demandes a été reçues et 120 (91,6%) ont été acceptées. Les 118 demandes acceptées d'AAC pour le repotrectinib ont été initiées par un total de 93 prescripteurs. Parmi les 118 patients ayant débuté le traitement, 89 patients présentaient un réarrangement de ROS1, et 29 patients avaient un réarrangement de NTRK1-3. Parmi les 89 patients présentant un réarrangement de ROS1, 24 étaient encore en cours de traitement au 14/10/2025.

Parmi les patients avec réarrangements ROS1, l'âge médian était de 60 ans, et 49 (55%) patients étaient de sexe féminin. Tous les patients avaient un cancer du poumon avancé, spécifié comme adénocarcinome pour 27 (30,3%) patients. Plus de la moitié (51,7%) avaient reçu au moins 3 lignes de traitement anticancéreux antérieur. Tous les patients avaient déjà reçu au moins un ITK, le plus souvent le crizotinib (94,4%) et le lorlatinib (55,6%).

Parmi les 29 patients avec réarrangements NTRK1-3, l'âge médian était de 61 ans et la plupart étaient de sexe féminin (55,2%). Deux patients avaient moins de 18 ans. Tous les patients avaient une tumeur solide de stade avancée. Vingt-quatre patients (82,8%) avaient reçu au moins une thérapie systémique anticancéreuse antérieure. Deux patients n'avaient reçu aucune ligne de traitement systémique antérieure. L'information n'était pas disponible pour 3 (10,3%) patients.

Aucune donnée d'efficacité n'était systématiquement collectée dans le cadre de ce programme d'accès compassionnel. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
TRIDENT-3 NCT06140836	Etude de phase III, comparative, en ouvert, multicentrique et internationale évaluant l'efficacité et la tolérance de repotrectinib versus crizotinib chez des patients adultes avec un CBNPC ROS1 positif naïfs de traitement par ITK ROS1.	Q3 2027 (recrutement a commencé le 21/12/2023).
REPOROS NCT06552234	Étude de phase II, non comparative, en ouvert, multicentrique et internationale évaluant l'efficacité et la tolérance du repotrectinib chez des patients fragiles et/ou âgés atteints de CBNPC avancé avec réarrangement de ROS1 (ISR).	Q4 2031

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CARE NCT04094610	Etude de phase I/II, non comparative, en ouvert, multicentrique et internationale évaluant l'efficacité et la tolérance du repotrectinib chez des patients pédiatriques et jeunes adultes présentant des altérations de ALK, ROS1 ou NTRK1-3	Q4 2029

Le rapport final de l'étude clinique de l'essai de phase 1/2 TRIDENT-1 (afin de confirmer l'efficacité histologie-indépendante, l'efficacité malgré les mutations de résistance et les réponses intracrâniennes du repotrectinib chez les patients NTRK positif), ainsi que l'étude CARE conduite chez des patients pédiatriques et jeunes adultes présentant des altérations d'ALK, de ROS1 ou de NTRK1-3, font partie des études requises dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle.

4. Discussion

La demande d'inscription de AUGTYRO (repotrectinib) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC ROS1-positif avancé repose principalement sur une étude de phase I/II non comparative (TRIDENT-1).

L'étude TRIDENT-1 une étude de type **basket** (6 cohortes, EXP-1 à 6) ayant inclus des patients atteints de CBNPC avancé ou métastatique ROS1-positif ou de tumeurs solides non résécables localement avancées ou métastatiques exprimant une fusion du gène NTRK1-3, quelle que soit la ligne de traitement. Seules les données cliniques concernant les patients atteints d'un CBNPC ROS1-positif avancé (cohortes EXP-1 à 4), objet de la présente demande de remboursement, ont été utilisées pour cette évaluation.

A la date d'extraction de base du 03/09/2024, après un suivi médian de 35,9 mois, les résultats de l'étude TRIDENT-1 ont montré :

- Un taux de réponse globale de 77 % (IC95 % [68 ; 84,4]) chez les patients naïfs de traitement par ITK ROS1 (cohorte EXP-1) et de 49 % (IC95 % [39 ; 59]) chez les patients ayant reçu un traitement préalable par un inhibiteur de ROS1 (cohorte EXP-4) ;

- Une médiane de durée de réponse de 36,8 mois (IC 95 % [25,6 ; NE]) chez les patients naïfs de traitement par ITK ROS1 (cohorte EXP-1) et de 15 mois (IC95 % [7,7 ; 31]) chez les patients ayant reçu un ITK ROS1 (cohorte EXP-4) ;
- Un taux de réponse intracrânienne de 86 % (12/14) (IC 95 % : 57 % ; 98 %) chez les patients naïfs de traitement par ITK ROS1 et de 44 % (10/23) (IC 95 % : 23 % ; 66 %) chez les patients ayant reçu un ITK ROS1 (cohorte EXP-4) ;
- Une médiane de SG non atteinte chez les patients naïfs de traitement par ITK ROS1 et de 20,5 mois [IC 95 % : 17,8 ; 31,4] chez les patients ayant reçu un ITK ROS1 (cohorte EXP-4) ;
- Une médiane de SSP de 30,2 mois chez les patients naïfs de traitement par ITK ROS1, et de 7,3 mois chez les patients ayant reçu au moins un ITK ROS1.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le caractère préliminaire des données d'efficacité reposant sur les résultats d'une étude non comparative de type **basket**, lesquelles doivent être considérées comme exploratoires. Les résultats disponibles notamment sur la survie ne permettent pas de tirer de conclusion robuste concernant le bénéfice du traitement ou sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis des alternatives ;
- L'absence de données comparatives robustes ne permet donc pas d'évaluer l'apport thérapeutique de AUGTYRO (repotrectinib) ni chez les patients naïfs de traitement par ITK ROS1, ni chez ceux ayant reçu un ITK ROS1 vis-à-vis des alternatives disponibles (crizotinib et la chimiothérapie) alors qu'une étude de comparaison directe était possible ;
- Le faible effectif des cohortes EXP-2 et EXP-3 correspondants respectivement aux patients CBNPC ROS1-positif ayant reçu 1 traitement antérieur par ITK ROS1 et au moins une chimiothérapie à base de sels de platine (seule ou en association à une immunothérapie) et aux patients CBNPC ROS1-positif ayant reçu 2 traitements antérieurs par ITK ROS1, et aucune chimiothérapie ou immunothérapie ;
- Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie ;
- Des incertitudes quant à l'activité intracrânienne compte tenu du nombre limité de patients ayant des métastases cérébrales mesurables par BIRC inclus dans les analyses d'efficacité (14 patients dans la cohorte EXP-1 naïve aux inhibiteurs ROS-1 et 39 patients dans les cohortes ayant reçu au moins un ITK ROS-1) ;
- La non-inclusion des patients avec un ECOG >1 ;
- Des incertitudes concernant l'imputabilité des événements indésirables en raison du schéma non comparatif de l'étude, ainsi que la caractérisation de la sécurité à long terme et des EI plus rares ;
- Le profil de toxicité marqué par des EI graves (43 %) et des EI de grade ≥ 3 (59 %) avec un risque de fracture osseuse identifié comme risque important dans le plan de gestion des risques (PGR) ;
- Les données limitées sur l'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de 75 ans et plus.

A noter que les résultats de l'étude en cours phase III (TRIDENT-3), comparative, randomisée, de supériorité versus crizotinib chez des patients localement avancé ou métastatique naïfs de thérapie ciblant ROS1 sont attendus en 2027.

Compte tenu des données disponibles et des limites mentionnées ci-dessus, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de AUGTYRO (repotrectinib) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

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

→ Dans le périmètre du remboursement :

Prenant en compte :

- Les données d'une étude non comparative de type **basket** ayant inclus six cohortes de différents types de tumeurs et utilisant le taux de réponse comme critère d'évaluation ;
- L'absence de comparaison robuste permettant d'estimer l'apport thérapeutique d'AUGTYRO chez les patients naïfs ou déjà traités par ITK avec ROS1 positif, face aux thérapeutiques déjà disponibles : crizotinib et chimiothérapie ;
- Un profil de tolérance marqué avec une incidence d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 observés chez 59 % des patients et une incidence d'EI graves de 43 %. Le risque de fractures osseuses est noté comme un risque important dans le plan de gestion des risques (PGR).

La Commission considère qu'en l'état actuel des données, AUGTYRO (repotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé.

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

La seconde indication (tumeurs solides avancées exprimant une fusion du gène NTRK) n'est pas concernée par la présente évaluation, et fera l'objet d'une évaluation distincte par la Commission.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Sans objet.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer de poumon non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi du fait du caractère préliminaire des données d'efficacité reposant sur les résultats d'une étude non comparative de type **basket** et l'absence de données comparatives robustes permettant d'évaluer l'apport thérapeutique de AUGTYRO (repotrectinib) dans l'indication évaluée.
- En l'état actuel des données, AUGTYRO (repotrectinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf.2.2).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les autres alternatives ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré en morbi-mortalité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin ou de vie pour le patient ou son entourage,

AUGTYRO (repotrectinib) 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 AUGTYRO 40 mg et 160 mg (repotrectinib) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication : « AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de AUGTYRO 40 mg et 160 mg (repotrectinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « AUGTYRO en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ROS1-positif avancé »

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sas objet.

5.6 Demande de données

Sans objet.