

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE
RÉSUMÉ DU RAPPORT FINAL
LAROTRECTINIB 25 mg, gélules
LAROTRECTINIB 100 mg, gélules
LAROTRECTINIB 20 mg/mL, solution buvable

Période du 12 avril 2019 au 11 novembre 2019

I. Introduction

Le 13 mars 2019, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a octroyé une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour Larotrectinib 25 mg, gélules, Larotrectinib 100 mg, gélules et Larotrectinib 20 mg/mL, solution buvable. Celle-ci est encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante :

« Le 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. »

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, la prescription de Larotrectinib était réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé pouvaient respectivement le prescrire et le dispenser.

L'ATU de cohorte Larotrectinib a débuté le 12 avril 2019 et a cessé de produire ses effets le 12 novembre 2019.

Le 19 septembre 2019, la Commission Européenne (CE) a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour VITRAKVI® (larotrectinib) 25 mg et 100 mg, gélules, et VITRAKVI® (larotrectinib) 20 mg/mL, solution buvable dans l'indication suivante : « *VITRAKVI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase),*

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

Le présent résumé du rapport final couvre les données cumulatives collectées pendant toute la période de l'ATU de cohorte, soit du 12 avril 2019 au 11 novembre 2019 inclus.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies sur la période

Du 12 avril 2019 au 11 novembre 2019, 16 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte (patients pour lesquels une ATU a été accordée). Parmi ces 16 patients, 15 ont été inclus au cours de la première période (du 12 avril 2019 au 11 octobre 2019) et 1 a été inclus au cours de la deuxième période (du 12 octobre 2019 au 11 novembre 2019). Parmi les 16 patients inclus, 15 patients ont été traités (patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire).

Lors de la demande d'accès au traitement, les 15 patients (8 femmes et 7 hommes) traités étaient âgés de 2 à 73 ans, avec un âge moyen de $43,7 \pm 24,6$ ans. Parmi eux, 3 étaient des enfants.

Parmi les 12 adultes, 10 présentaient un score ECOG de 0 ou 1. Les 3 enfants présentaient un score de Lansky compris entre 80 et 100.

Cinq des 15 patients présentaient au moins un antécédent médical rapporté dans la fiche de demande d'accès au traitement. Ces patients ont présenté un antécédent de maladie cardiovasculaire (fibrillation atriale [1 patient], maladie coronarienne [1 patient], thrombose veineuse profonde [1 patient], hypertension [1 patient]), de diabète (1 patient) ou encore d'appendicectomie (1 patient), de cancer du sein (1 patient), de tumeur carcinoïde (1 patient), de contracture de Dupuytren (1 patient), de kyste génital (1 patient) ou de pancréatite chronique (1 patient). 80% des patients avaient au moins un traitement concomitant documenté.

Avant l'initiation du Larotrectinib, la totalité des patients avait reçu au moins un traitement médicamenteux (12 patients) et/ou avait eu une chirurgie (11 patients) et/ou une radiothérapie (5 patients) pour le traitement de leur tumeur. Le délai moyen entre le dernier traitement anticancéreux et la demande d'accès au traitement était de $9,18 \pm 11,47$ mois, avec une médiane de 4,1 mois.

Le Larotrectinib a été demandé comme traitement des localisations tumorales suivantes telles qu'elles ont été documentées dans les fiches de demande d'accès au traitement :

- 2 adénocarcinomes pulmonaires ;
- 1 myofibrome infantile ;
- 1 sarcome indifférencié à cellules fusiformes ;
- 1 cancer du poumon ;
- 1 carcinome pulmonaire indifférencié ;

- 1 cancer bronchique (NOS) ;
- 1 tumeur rhabdoïde et térétoïde atypique cérébrale ;
- 1 adénome parotidien gauche ;
- 1 carcinome à cellules acineuses de la parotide ;
- 1 astrocytome anaplasique ;
- 1 carcinome thyroïdien papillaire ;
- 1 cancer du côlon ;
- 1 carcinome épidermoïde pulmonaire ;
- 1 cancer de primitif inconnu (CUP syndrome) ;
- 1 glioblastome.

Les fusions du gène *NTRK* ont été identifiées pour la plupart des patients (73,3% – 11 patients) avec un test par séquençage de nouvelle génération (NGS), en complément ou non d'un test additionnel. Les autres tests utilisés étaient l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et le nanostring. Parmi les fusions du gène identifiées, 53,3% (8 patients) étaient des fusions *NTRK1*, 13,3% (2 patients) étaient des fusions *NTRK2* et 33,3% (5 patients) étaient des fusions *NTRK3*.

D'après les informations collectées à l'initiation du traitement, le Larotrectinib a été initié à une posologie conforme au libellé de l'ATU, c'est-à-dire 100 mg deux fois par jour pour les adultes et 100 mg/m² deux fois par jour pour les enfants, avec un maximum de 100 mg par prise.

Le 06 décembre 2019, à la date de clôture des données, la réponse au traitement a été documentée dans les fiches de recueil pour 4 patients. La réponse était partielle pour 3 patients, la maladie avait progressé pour 1 patient.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période

Du 12 avril 2019 au 11 novembre 2019, un total de 3 cas graves a été rapporté chez 3 patients décrivant 2 événements indésirables et 2 effets indésirables :

- Les 2 événements indésirables concernent une interruption définitive du traitement chez 2 patients, suite à une progression de la maladie (un cas de progression n'a pas été documenté par le biais d'une fiche de recueil, et, de fait, n'est pas mentionné dans le chapitre II.1, ci-dessus).
- Les 2 effets indésirables concernent une cytolyse hépatique de grade 1 puis 2 chez 1 patient. La majoration de la cytolyse hépatique a conduit à une réduction de la dose.

Aucun des 3 cas n'a été reporté avec une issue fatale.

Aucun patient traité par Larotrectinib n'a été exposé durant une grossesse ou en cours d'allaitement.

Aucun nouveau signal de sécurité relatif aux effets indésirables du Larotrectinib n'a été identifié dans le cadre de cette ATU. Le profil bénéfice/risque du Larotrectinib reste favorable.

III. Conclusion

Du 12 avril 2019 au 11 novembre 2019, 16 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte dont 15 patients traités par Larotrectinib.

Un total de 3 cas graves de pharmacovigilance chez 3 patients a été rapporté décrivant 2 événements indésirables et 2 effets indésirables. Aucun des cas n'a été rapporté avec une issue fatale. Aucun nouveau signal de sécurité relatif aux effets indésirables du Larotrectinib n'a été détecté, le profil bénéfice/risque du Larotrectinib reste favorable.

A la date de clôture des données, la réponse au traitement a été documentée dans les fiches de recueil pour 4 patients. La réponse était partielle pour 3 patients, la maladie avait progressé pour 1 patient. Par ailleurs, 1 autre cas de progression de la maladie a été rapporté, mais non documenté par le biais d'une fiche de recueil.

L'ATU de cohorte a cessé de produire ses effets le 12 novembre 2019. Depuis cette date, VITRAKVI® (larotrectinib) 20 mg/mL, solution buvable, est mis à disposition conformément à son autorisation de mise sur le marché en France, et pris en charge selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du Code la Sécurité Sociale.