

Secrétariat des Commissions

Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfiques et les
risques des produits de santé N° 19

Compte rendu de la séance du 31 janvier 2019

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Isma AZIBI
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUR
Raphaël FAVORY
Hélène POLLARD
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Membre de la commission excusé :

Jacques JOURDAN

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Marc MARTIN

Expert externe :

Anne Mc LEER, CHU Grenoble – Responsable UF Pathologie Moléculaire – Institut de biologie et de Pathologie

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE

Participants de l'ANSM :

Laëtitia BELGODERE, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Liora BRUNEL, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Gaëlle GUYADER, Directrice adjointe des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Carole LE SAULNIER, Direction des affaires juridiques et réglementaires

Prestataires :

Adeline JOUAN, société Codexa

Fabien L'HEUREUX, 3.0 Production

Yannick ROGUET, 3.0 Production

Ordre du jour réalisé

| | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 1 | PRESENTATION DE LA REFORME DES INSTANCES CONSULTATIVES DE L'ANSM | 4 |
| 2 | APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 6 DECEMBRE 2018 | 7 |
| 3 | DOSSIERS THEMATIQUES | 7 |
| 3.1 | Demande d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Larotrectinib (pour avis) | 7 |

Le quorum est atteint avec 9 membres présents, puis 10 membres (arrivée d'Hélène POLLARD au cours du point 1).

Le Président ouvre la séance à 13 heures 04.

1 Présentation de la réforme des instances consultatives de l'ANSM

Carole LE SAULNIER rappelle que l'ANSM s'appuie notamment sur les travaux de trois Commissions consultatives : la Commission d'Évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé, la Commission de Suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé, et la Commission des Stupéfiants et Psychotropes. Leur mandat, renouvelé en 2016 pour trois ans, arrive à échéance en 2019, tout comme ceux des groupes de travail. À cette occasion, la direction générale de l'ANSM a décidé de procéder à un bilan quantitatif et qualitatif de ces instances.

Depuis 2016, chacune des trois Commissions consultatives se sont réunies entre deux et huit fois par an.

L'ANSM compte également 23 groupes de travail, 4 comités techniques consacrés aux réseaux de vigilance, 4 comités français de la pharmacopée, et des Comités scientifiques spécialisés temporaires (CSST). Ces groupes obéissent aux mêmes exigences de déontologie et de transparence que les Commissions consultatives.

Les 23 groupes de travail se réunissent de façon variable, certains se réunissant peu, voire pas. En revanche, le recours aux CSST est très fréquent, une soixantaine ayant été constitués depuis 2013.

Le bilan du fonctionnement de ces instances est globalement positif. Une réelle transparence a ainsi été instaurée. Pour autant, plusieurs points d'amélioration ont été identifiés. Les missions des Commissions sont parfois mal comprises, notamment en matière d'articulation avec certains groupes de travail. La temporalité des réunions des Commissions n'est en outre pas toujours adaptée, par exemple en cas d'essai clinique devant être autorisé très rapidement.

Marc BARDOU rappelle que les essais cliniques font partie des missions de la Commission d'Évaluation initiale. Or, celle-ci s'est étonnée à plusieurs reprises de n'être jamais sollicitée pour évaluer des essais cliniques, d'autant que le critère d'urgence ne constitue pas toujours un argument pertinent pour justifier ce manque de consultation. Certains essais ne recevant pas de réponse de l'ANSM avant plusieurs mois, il aurait en effet parfois été possible de les soumettre à la Commission.

Marc MARTIN assure que l'ANSM ne fait nullement porter sur la Commission la responsabilité de l'absence de soumission des essais cliniques. Cette situation résulte d'une problématique de temporalité, d'autant que, depuis la fin de l'année 2017, de nombreuses actions ont été engagées par l'Agence pour réduire ses délais d'autorisation d'essais cliniques.

Marc MARTIN partage néanmoins le constat selon lequel, pour certaines typologies d'essais, un passage en Commission aurait pu sembler pertinent. La définition du périmètre de questionnement de l'instance sur les essais cliniques s'est toutefois toujours avérée difficile. Le nouveau dispositif devrait d'ailleurs permettre de remédier à cette situation, en intégrant des avis sur les essais cliniques dans le champ d'action de certains comités.

Carole LE SAULNIER ajoute que le groupe consacré aux essais cliniques n'a été réuni qu'une fois en cinq ans. Cette difficulté est donc historique.

Marc BARDOU relève d'ailleurs que certains groupes sont appelés à disparaître en vertu du fait qu'ils ne sont jamais réunis. Il rappelle toutefois que la décision de réunir ou non ces groupes revient à l'ANSM, et s'interroge donc sur les critères de choix appliqués par cette dernière.

Michel BLOUR souligne que, lorsqu'une difficulté se pose sur un essai clinique, l'ANSM fait généralement appel à un ou deux experts, de façon ponctuelle, en leur demandant de répondre très rapidement.

Carole LE SAULNIER ajoute que le nouveau règlement européen sur les essais cliniques imposera un cadencement difficilement compatible avec un passage en Commission.

Driss BERDAI relève que cette question sur les essais cliniques renvoie, plus largement, à celle des motifs de saisine de la Commission d'évaluation initiale par l'ANSM.

Carole LE SAULNIER précise que les Commissions incluent des représentants des usagers du système de santé, contrairement aux groupes de travail et, initialement, aux CSST. Ce manque de représentation paraît regrettable, le patient et les conditions d'utilisation en vraie vie devant être placés au cœur des décisions de l'ANSM. Le rapport Leo-Kierzek de la Mission d'information sur les médicaments a par ailleurs exprimé le souhait de la création d'une instance de discussion dédiée à l'information sur les produits de santé. Enfin, le Conseil scientifique de l'ANSM a considéré qu'il restait sous-employé, et revendiqué des missions plus stratégiques en termes de politiques de santé et de sécurité sanitaire.

Au vu de ces éléments, il est apparu plus opérationnel de constituer des Comités permanents, en fusionnant les Commissions actuelles avec certains groupes de travail. Les instances de l'ANSM comprendraient donc :

- le Comité d'information des produits de santé (CIPS), traitant de la stratégie de l'information sur les produits de santé ;
- les CSST ;
- les Comités scientifiques permanents, dont le Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), et le Comité des Stupéfiants et Addictions, qui remplacera la Commission des Stupéfiants et Psychotropes.

Michel BLOUR croyait savoir que les CTPV devaient disparaître.

Carole LE SAULNIER confirme que ces comités seront maintenus, par l'intermédiaire d'un Comité permanent, même si ce dernier n'aura pas nécessairement les mêmes missions et fonctionnement que le CTPV.

Le nombre d'instances permanentes serait ainsi réduit de 31 à 16. Les Comités scientifiques permanents suivants siégeront pour une durée de quatre ans :

- Comité produits sanguins labiles et donneurs de sang ;
- Comité Thérapie et Risque cardiovasculaire ;
- Comité Pédiatrie ;
- Comité sécurité et qualité des médicaments ;
- Comité sécurisation de l'utilisation des médicaments ;
- Comité médicaments de dermatologie ;
- Comité médicaments de diagnostic et médecine nucléaire ;
- Comité médicaments utilisés en oncologie et hématologie ;
- Comité Reproduction, Grossesse et Allaitement ;
- Comité Interface avec le réseau de toxicovigilance des médicaments ;
- Comité de surveillance et pharmacovigilance ;
- Comité d'hémovigilance ;
- Comité de matériovigilance et réactovigilance ;
- Comité des psychotropes, des stupéfiants et des addictions ;
- Comité d'information des produits de santé ;
- Comité de contrôle de qualité des dispositifs médicaux.

Ces comités pourront être saisis à la demande du directeur général et rendront des avis consultatifs. Ils incluront deux représentants des associations de patients agréées, et continueront à appliquer les règles de déontologie et de transparence actuelles.

Cette réforme a été approuvée par le Conseil d'administration et le Conseil scientifique de l'ANSM. Un appel à candidatures commun sera lancé en février pour les experts et les associations de patients, en vue d'une mise en application en juin 2019. Des prorogations de mandat des commissions consultatives actuelles jusqu'à cette date pourront être décidées en cas de nécessité.

Hélène POLLARD rejoint la séance à 13 heures 22.

Michel BLOUR demande si le Comité d'information des produits de santé s'adressera aux utilisateurs de médicaments, aux prescripteurs, aux pharmaciens, etc. Il rappelle que la formation médicale et pharmaceutique continue reste, à l'heure actuelle, assurée par l'industrie pharmaceutique. Il paraîtrait donc intéressant que la cellule Vigimédicament puisse aboutir à une formation médicale ou pharmaceutique continue des professionnels de santé.

Carole LE SAULNIER indique que cette décision reviendra au Comité. Les industriels ne siégeront pas dans cette instance, qui sera composée de représentants de patients, de professionnels de santé et de communicants. Ce Comité aura pour objet de définir la manière de communiquer autour du médicament, vis-à-vis des professionnels de santé comme des patients.

Marc BARDOU demande si les usagers qui seront accueillis au sein de ces Comités pourront être des patients, ou uniquement des représentants de patients.

Hélène POLLARD répond que seules les associations agréées seront intégrées dans ces instances, à l'exception des CSST, qui pourront auditionner un plus large éventail de représentants associatifs ou de patients.

Driss BERDAI souhaite savoir si des informations plus précises sont disponibles quant aux missions de chacun des Comités, notamment sur les thèmes qui feront partie du champ de compétences du Comité d'information des produits de santé.

Carole LE SAULNIER répond que la réflexion reste en cours sur ces points. L'appel à candidatures présentera brièvement les missions de chaque Comité. S'agissant du Comité d'information des produits de santé, la mission principale consistera à identifier les modalités de communication les plus efficaces sur les questions de sécurité, auprès des patients comme des professionnels.

Marc BARDOU s'enquiert des missions plus stratégiques qui pourraient être confiées au Conseil scientifique.

Carole LE SAULNIER explique qu'il est envisagé de permettre au Conseil scientifique de créer un CSST s'il le juge utile, de participer à certains Comités à titre d'information, ou encore de se saisir de certains sujets stratégiques pour la définition de la politique scientifique de l'ANSM.

La réforme prévoit également la possibilité que des Comités permanents puissent se réunir pour traiter de sujets conjoints.

Marc MARTIN précise que certains Comités rassembleront des thématiques actuellement réparties entre plusieurs groupes de travail techniques, pour discuter de sujets sur lesquels le Conseil scientifique pourra d'ailleurs intervenir. Le Comité Sécurisation d'utilisation rassemble par exemple les problématiques d'interactions et d'erreurs médicamenteuses qui concernent plusieurs directions de l'ANSM.

Michel BIOUR y voit un retour en arrière sur la structure matricielle qui avait été imposée par le passé.

Marc MARTIN explique au contraire que l'objectif consiste à favoriser la discussion collégiale sur des thématiques qui se recoupent parfois. La réflexion sur la matrice se poursuit de façon continue depuis la réorganisation, en parallèle.

Au vu du caractère transversal de l'information sur les produits de santé, Driss BERDAI demande si le Comité d'information inclura des structures comme la Haute Autorité de Santé (HAS) ou la Caisse nationale d'Assurance Maladie (CNAM), qui jouent également un rôle d'information. Un tel fonctionnement permettrait d'assurer une synergie entre les différents acteurs chargés d'une mission d'ordre public et d'information.

Carole LE SAULNIER répond que l'ANSM travaille beaucoup avec ces structures, et notamment avec la CNAM. Elle n'est pas certaine que ces acteurs seront membres du Comité, mais assure qu'ils seront informés de ces travaux et pourront y être auditionnés le cas échéant.

Marc BARDOU s'enquiert du périmètre d'action du Comité Thérapie et Risque cardiovasculaire. Il observe par ailleurs l'absence d'un Comité consacré aux maladies métaboliques, à l'hépto-gastroentérologie ou à la nutrition, alors même que ce domaine est très actif en termes de développement de médicaments. Il demande comment ces aires thérapeutiques majeures seront prises en charge.

Carole LE SAULNIER souligne que plusieurs groupes de travail créés en 2016 ne se sont quasiment jamais réunis, comme celui portant sur les vaccins. En revanche, un CSST a été créé quand il s'est avéré nécessaire de réaliser des auditions sur une problématique vaccinale précise. Dès lors que des groupes ne se réunissent pas, il est apparu irresponsable de solliciter une dizaine d'experts pour ne jamais les convoquer. Si un sujet était soulevé sur une des thématiques concernées, un CSST pourrait donc être réuni.

Marc BARDOU souhaite connaître les critères qu'applique l'ANSM pour décider de réunir ou non certains groupes de travail.

Carole LE SAULNIER explique par exemple que, dans le domaine des vaccins, la multiplicité des intervenants et des structures explique que l'Agence n'ait pas jugé utile de réunir un groupe de travail spécifique.

Nathalie TELLIER annonce que l'UNAF ne souhaite pas candidater à nouveau pour participer aux instances de l'ANSM. Si la Commission d'évaluation initiale traite actuellement de nombreux sujets, de façon

transverse, les futurs comités permanents seront beaucoup plus spécifiques. Seules les associations de malades très expertes auront donc un intérêt à y siéger, au détriment des associations de patients plus généralistes.

Hélène POLLARD remarque que d'autres associations de patients expriment un ressenti exactement inverse, dans la mesure où elles préfèrent représenter des patients dans un domaine qu'elles connaissent de façon approfondie.

Carole LE SAULNIER ajoute que le Comité qui remplacera le CTPV étudiera, par définition, tous les médicaments.

Hélène POLLARD souligne en revanche la nécessité de définir clairement le périmètre de chaque Comité, afin que les associations de patients puissent postuler de la façon la plus pertinente possible. Elle croyait en outre savoir que l'ANSM devait initialement compter 17 instances.

Carole LE SAULNIER répond que le Comité gastroentérologie a disparu. Elle assure que la définition des missions des Comités sera intégrée à l'appel à candidatures, et proposera en outre une réunion de présentation du fonctionnement des comités. Enfin, des formations devront être assurées auprès des associations qui intégreront ces groupes afin qu'elles se familiarisent avec l'environnement institutionnel de l'ANSM et les différents processus d'autorisation.

Carole LE SAULNIER quitte la séance à 13 heures 43.

2 Approbation du compte-rendu de la commission du 6 décembre 2018

Le compte-rendu de la Commission du 6 décembre 2018 est approuvé à l'unanimité des votants.

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré pour les dossiers présentés.

3 Dossiers thématiques

3.1 Demande d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Larotrectinib (pour avis)

Vincent GAZIN, les évaluateurs de l'ANSM, Anne Mc LEER et Gaëlle GUYADER rejoignent la séance à 13 heures 45.

Vincent GAZIN explique que le laboratoire BAYER a déposé une demande d'ATUc pour le larotrectinib, une thérapie ciblée sous forme gélules et solution buvable, cette dernière étant destinée aux enfants.

Cette demande s'inscrit dans un contexte de progression du concept de médecine personnalisée, assurant à chaque patient une prise en charge individualisée et un traitement adapté à des biomarqueurs. Cette prise en charge passe par l'établissement préalable de la carte d'identité biologique des principales tumeurs. Les tests compagnons, qui accompagnent la prescription, représentent une technique de détection et de mesure d'un biomarqueur prédictif de la réponse thérapeutique à un médicament. Ils sont validés en trois étapes :

- la validité analytique est assurée si le test est reproductible, sensible et spécifique ;
- la validité clinique est établie si le test est capable de décrire un phénotype d'intérêt clinique ;
- l'utilité clinique du test réside dans son apport à la stratégie de traitement.

La recherche et développement des molécules en oncologie a tout d'abord permis des études réalisées par type de cancer, avec une stratification ou une randomisation des patients en fonction des biomarqueurs. Des études de type OMBRELLE, portant sur une seule pathologie et prévoyant plusieurs substances actives pour différentes cibles moléculaires, ont ensuite été mises en place. Les essais de type BASKET identifient quant à eux une seule cible moléculaire pour plusieurs pathologies. À l'heure actuelle, les essais de profilage visent à déterminer la cartographie complète des biomarqueurs d'un individu afin de les traiter par les molécules les plus pertinentes.

De nombreuses AMM ont été accordées pour des thérapies ciblées associant un biomarqueur avec un type tumoral. En revanche, une seule AMM a pour l'heure été accordée, par la FDA, pour une thérapie indépendante de l'histologie, c'est-à-dire du type tumoral. L'ATUc du larotrectinib s'inscrirait dans cette catégorie. A ce jour, la seule AMM de ce type est celle accordée par le pembrolizumab par la FDA.

Albert TRINH-DUC comprend que cette demande s'explique par la rareté du marqueur, qui n'est présent que dans 0,1 % à 3 % des tumeurs. Il demande s'il est certain que l'efficacité de ce médicament sur cette cible soit homogène indépendamment de l'histologie de la tumeur. Certains des essais présentés dans le dossier portent en effet sur un seul patient, ce qui permet difficilement de conclure sur l'efficacité du produit.

Vincent GAZIN explique que cela dépend des voies de signalisation intracellulaire sous les cibles. En fonction du type histologique, une molécule ciblée dans une cellule peut présenter ou non des voies de recours, qui affectent l'efficacité du traitement. En outre, les tests menés sur l'entrectinib dans différents types histologiques n'ont mis en évidence d'histologies réfractaires dans aucune des pathologies concernées. La réponse à cette question dépend donc des spécificités de la cible.

L'évaluateur de l'ANSM précise que l'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de la demande de l'ATUc est le « *traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) après traitement standard antérieur ou comme traitement initial lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique appropriée* ».

En France, 20 patients par an seraient susceptibles d'être traités. L'ANSM n'a pour l'heure reçu aucune demande d'ATU nominative.

Le larotrectinib serait prescrit chez l'adulte à raison de 100 mg deux fois par jour par voie orale, et chez l'enfant à raison de 100 mg/m² deux fois par jour par voie orale, en n'excédant pas 100 mg par prise.

L'absence de demande d'ATU nominative s'explique entre autre par la conduite de deux essais cliniques actuellement en France. L'étude SCOUT, de phase I/II inclue sept patients pédiatriques dans deux centres. L'étude NAVIGATE de phase II n'incluait pas encore de patients en France en octobre. Un centre a néanmoins été ouvert à Bordeaux.

L'indication revendiquée est la première « *tissus-organe indépendant* ». La fusion de gène *NTRK* ne fait pour l'heure l'objet d'aucune recommandation spécifique de traitement. La FDA a octroyé au produit, en novembre 2018, une AMM dans l'indication suivante : « *traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK sans mutation de résistance acquise connue, métastatiques ou pour lesquels une résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité grave, et ne bénéficiant d'aucun traitement alternatif satisfaisant, ou dont le cancer a progressé après traitement* ».

En Europe, une procédure d'AMM centralisée, dont la France est co-rapporteur, est en cours d'instruction depuis septembre 2018.

Un autre produit appartenant à cette classe thérapeutique est en cours de développement. Il s'agit de l'entrectinib, un ITK ciblant les molécules TRK A/B/C ROS1 et ALK et faisant l'objet de deux essais cliniques en France. Le dossier d'AMM a été déposé à l'Agence européenne du médicament (EMA) en janvier 2019. L'ANSM n'a réceptionné aucune demande d'ATU nominative pour les patients présentant une fusion NTRK.

Albert TRINH-DUC demande s'il existe réellement un intérêt à vouloir bloquer des cibles n'impactant pas le développement de la tumeur, comme ROS1.

Anne Mc LEER souligne que ces protéines sont de façon normale très peu exprimées chez l'adulte.

Vincent GAZIN confirme néanmoins que le spectre d'effets indésirables attendus du larotrectinib est différent pour ce type de molécules.

Il précise que le larotrectinib est un inhibiteur des récepteurs de la tropomyosine kinase TRKA, TRKB et TRKC. Ces protéines sont codées par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*. Les fusions de gènes impliquant des gènes NTRK conduisent à la transcription de protéines TRK dont la fonction kinase activée confère un potentiel oncogène. Plusieurs études non cliniques supportent ces faits. Elles mettent en évidence une activité *in vitro*, une inhibition de la prolifération des lignées cellulaires exprimant des fusions dans différents modèles. Cette inhibition n'a pas été constatée pour les 229 kinases non TRK testées, à l'exception de TNK2.

Les données de sécurité précliniques font apparaître une modification de la tension artérielle nécessitant une surveillance pendant l'ATU, un bilan hématologique justifiant une NFS pendant les essais, et une toxicité embryofœtale orientant vers une contraception et une contre-indication en cas de grossesse.

Anne Mc LEER se propose ensuite de présenter les méthodes d'identification et les techniques mobilisables pour le diagnostic des fusions *NTRK*.

Elle rappelle que les gènes comportent des régions codantes (exons) et des régions non codantes régulatrices (introns). Ces gènes codent pour des protéines, sous réserve de l'intervention d'un produit intermédiaire, l'ARN (le transcrit). À l'issue de la première étape de transcription entre ADN et ARN, la première molécule d'ARN produite contient à la fois les introns et les exons. Est ensuite produit l'ARN messager, composé exclusivement d'exons. Cet ARN_m est traduit pour former la protéine.

Une cellule comporte des récepteurs transmembranaires, se liant à des ligands. La formation du complexe ligand/récepteur active le récepteur, qui active certaines protéines à l'intérieur de la cellule. Ces transmetteurs activent des effecteurs, qui génèrent régulent notamment trois grands types de fonctions dans la cellule : la transcription de certains gènes, la prolifération cellulaire, et la mort cellulaire (apoptose).

Lorsqu'une cellule fonctionne normalement, le récepteur est soumis à des étapes d'activation/inactivation.. Les protéines TRK sont des récepteurs transmembranaires. Lorsqu'un ligand se lie à l'un des trois récepteurs TRK, le récepteur s'homodimérise et se transactive, puis active en cascade des protéines appartenant à des voies de signalisation régulant des fonctions au sein de la cellule. L'activation du récepteur TRKA déclenche ainsi des fonctions liées à la réception de la douleur ou à la thermorégulation. L'activation du récepteur TRKB déclenche des fonctions liées aux mouvements, à la mémoire ou à l'appétit. L'activation du récepteur TRKC déclenche des fonctions liées à la proprioception.

Une cellule susceptible de devenir cancéreuse présente une grande instabilité. Des cassures peuvent alors survenir dans l'ADN sans faire mourir la cellule. Ces cassures peuvent concerner un des trois gènes *NTRK*. Deux gènes cassés peuvent ainsi fusionner au niveau du point de cassure, provoquant la création dans l'ADN d'un gène de fusion, composé d'une partie d'un gène « partenaire » et d'une partie d'un des trois gènes *NTRK*. Le gène de fusion *NTRK* ainsi formé est exprimé de façon permanente dans la cellule. Il peut ensuite produire un transcrit de fusion, traduit en une protéine de fusion. Cette protéine de fusion a la particularité d'être activée en permanence, même en l'absence de ligand, et sera présente dans des cellules dont elle est normalement absente. Les voies d'aval sont activées en permanence, entraînant une augmentation de la prolifération cellulaire et une diminution de l'apoptose. Les cellules prolifèrent alors de façon anarchique et forment une tumeur.

Les anti-*NTRK* agissent sur le domaine kinase, qui permet la transactivation, pour bloquer l'activation des voies d'aval et donc la prolifération des cellules tumorales.

La première fusion *NTRK* a été mise en évidence dans les années 1980. Ces fusions concernent environ 0,3 % des tumeurs solides et impliquent principalement les gènes *NTRK1* et *NTRK3*. En revanche, leur prévalence peut atteindre 90 à 95 % dans certaines tumeurs du sein, des glandes salivaires et dans un sous-type de sarcome chez l'enfant.

Plus de 60 gènes partenaires peuvent fusionner avec les gènes *NTRK*. Malgré cette hétérogénéité moléculaire et tissulaire, le larotrectinib et l'entrectinib semblent fonctionner indépendamment de l'histologie et de la caractéristique moléculaire de la tumeur.

Marc BARDOU remarque que le larotrectinib a été testé sur des modèles cellulaires incluant notamment le cancer du côlon, alors que ce dernier n'est pas concerné par une prévalence élevée de la fusion *NTRK*, et que toute l'évaluation du produit repose sur la question de savoir si l'effet du larotrectinib est réellement indépendant du type cellulaire sous-jacent.

Driss BERDAI souhaite savoir sur quel type de lignée cellulaire les résultats présentés ont été obtenus.

Vincent GAZIN répond que plusieurs lignées cellulaires ont été testées. Parmi les modèles utilisés figuraient le cancer du côlon, du poumon, de la LMA et le neuroblastome. Afin de savoir si ces résultats peuvent être extrapolés à différents types cellulaires, l'ANSM a interrogé les laboratoires pour savoir s'ils disposaient de données relatives à d'autres modèles. La réponse reste pour l'heure négative.

Anne Mc LEER poursuit sa présentation des méthodes d'identification et des techniques mobilisables pour le diagnostic des fusions *NTRK*.

Afin de déceler un éventuel réarrangement d'un gène *NTRK* au sein d'un tissu tumoral, la première étape consiste à tester la présence de la protéine, qui n'est normalement pas présente dans le tissu, à l'exception du tissu nerveux. La technique d'immunohistochimie (IHC) repose sur l'utilisation d'un anticorps dirigé contre les protéines TRK. En l'absence de réarrangement, l'anticorps ne se fixe pas à la protéine car celle-ci n'est pas présente dans le tissu, et elle n'est donc pas détectée. En cas de réarrangement, la protéine de fusion

TRK sera détectée dans le tissu, l'anticorps utilisé reconnaissant une séquence commune au trois TRK (A, B ou C). Une IHC positive permet donc de conclure à la présence d'une protéine TRK dans le tissu, sans qu'il soit possible de conclure avec certitude que cette protéine a été produite par un réarrangement.

Marc BARDOU demande si le type de protéine TRK influe sur la réponse au traitement.

Anne Mc LEER explique que les études suggèrent pour l'heure que la réponse au traitement ne varie pas en fonction du type de TRK. Les possibilités de combinaison entre les 3 gènes TRK et les 60 gènes partenaires étant infinies, il est cependant possible que le nombre de patients soit insuffisant pour répondre de façon définitive.

Marc BARDOU note que le dossier transmis aux membres de la Commission mentionnait un taux de réponse s'échelonnant entre 80 et 50 % de réponse en fonction de la protéine mutée.

Anne Mc LEER remarque que, dans le poumon même pour les cas de réarrangements du gène *ALK*, qui sont beaucoup plus nombreux que pour les *NTRK*, la grande hétérogénéité moléculaire ne permet pas de tirer des conclusions formelles sur des profils davantage répondeurs que d'autres. Globalement, les différentes études publiées sur le larotrectinib et l'entrectinib ne mettent pas en évidence de réarrangements spécialement sensibles au traitement.

Albert TRINH-DUC demande si cette complexité de compréhension et d'analyse explique en partie l'absence d'ATU nominatives.

Anne Mc LEER indique en effet que les analyses qu'elle présente ne sont pas réalisées à ce jour de façon routinière dans l'ensemble des laboratoires de biologie moléculaire.

Albert TRINH-DUC note par ailleurs qu'au vu de la rareté de ces marqueurs, identifier un cas nécessiterait de réaliser un nombre important de tests, et demanderait donc un investissement relativement important.

Anne Mc LEER confirme que la première démarche menée en cas de cancer ne consiste pas à rechercher un réarrangement *NTRK*, sauf pour les quelques sous-types déjà mentionnés. L'algorithme de *testing* appliqué dépend donc de l'histologie et des techniques disponibles.

Albert TRINH-DUC en déduit qu'une amélioration des tests, permettant d'obtenir des réponses plus marqueur-spécifiques, sera nécessaire pour pouvoir réellement conclure sur la réponse des patients.

Anne Mc LEER confirme qu'à mesure que davantage de patients seront testés avec les différentes techniques de *screening*, la technique la plus efficace pourra être identifiée. De nombreuses revues ont toutefois paru en fin d'année 2018 sur ce *testing*, et un algorithme semble se dégager.

L'IHC est adaptée au *préscreening*, dans la mesure où elle permet d'analyser plusieurs tumeurs de façon rapide et peu coûteuse. En revanche, elle ne s'applique pas aux tumeurs du tissu nerveux. Quelques cas de faux positifs et de faux négatifs ont en outre été observés. Enfin, cette technique ne renseigne pas sur le point de cassure ni sur la protéine impliquée.

La technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH) utilise des sondes ADN s'hybridant sur un des gènes *NTRK*, de part et d'autre du point de cassure. Les réarrangements se traduisent par un écartement entre les signaux des deux sondes. Le test est généralement considéré comme positif lorsque cet écartement est constaté dans plus de 15 % des cellules tumorales analysées. Cette technique est adaptée à la mise en évidence des translocations sur l'ADN. Des faux négatifs sont cependant possibles lorsque l'écart entre les deux sondes est modeste. Par ailleurs, les réarrangements sur l'ADN ne sont pas toujours traduits en protéine. Or, en l'absence de protéine de fusion, le médicament n'aura aucun effet. En revanche, les sondes étant gène-spécifique, le gène impliqué est connu. Le test ne renseigne toutefois pas sur le gène partenaire ni sur le point de cassure.

La détection par séquençage de nouvelle génération (NGS) consiste à séquencer de petites parties de l'ADN ou de l'ARN pour identifier d'éventuelles altérations. Elle permet de séquencer en parallèle des millions de séquences, et donc de tester plusieurs gènes, mais également plusieurs patients. Chacune de ces séquences est comparée à une séquence normale de référence. À partir de l'ADN, cet exercice s'avère très chronophage, car les fragments testés recouvrent à la fois les exons et les introns. Ces derniers, sur les gènes *NTRK*, sont extrêmement longs, ce qui ne permet pas nécessairement de cibler toutes les zones d'intérêt thérapeutique du gène. À partir de l'ARN, il est possible de séquencer le fragment sans les introns, ce qui facilite le séquençage d'un gène entier et donc la détection des fusions de gènes.

Enfin, la technique de RT-PCR reste déconseillée. Elle suppose d'utiliser des amorces dans tous les gènes partenaires et tous les gènes NTRK, et ne permet pas d'identifier les nouvelles fusions non décrites.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que le laboratoire a proposé la stratégie diagnostique suivante :

- pour les tumeurs les plus courantes : réaliser un test IHC et le confirmer par une technique NGS ;
- pour les tumeurs rares : réaliser un test FISH ou RT-PCR.

Les données d'efficacité soumises dans le cadre de la demande d'AMM centralisée sont issues d'une analyse poolée réalisée à partir de 3 études simple bras. Ces études incluent 73 patients présentant une fusion NTRK, dont 8 patients dans l'étude 14001 (une étude de phase 1 mise en place chez l'adulte atteint de tumeurs solides), 44 patients dans l'étude 15002 NAVIGATE (une étude de phase II, BASKET, menée chez l'adulte et l'adolescent), et 21 patients dans l'étude 15003 SCOUT (une étude de phase I/II mise en place chez une population pédiatrique de patients atteints de tumeurs solides ou primitives du système nerveux central).

Ces 73 patients constituent une population hétérogène :

- leur âge est compris entre 1 mois et 76 ans, avec 52 adultes et 21 enfants ;
- 14 types histologiques sont représentés ;
- différents stades de la maladie sont inclus ;
- les patients ont suivi un nombre de thérapies systémiques antérieures différent.

Le traitement a quant à lui été administré à des posologies et sous des formes galéniques différentes.

Le taux de réponse objective atteint 75 %, avec 22 % de réponses complètes, 1 % de réponses complètes chirurgicales, 52 % de réponses partielles, et 14 % de stabilité de la maladie. Le délai médian avant première réponse atteint 1,81 mois. La durée de réponse n'est pas encore atteinte, et le taux de contrôle de la maladie s'élève à 84 %. L'évaluation est réalisée selon les critères RECIST 1.1.

Les taux de réponse globale sont également présentés par sous-types histologiques. L'activité du produit est donc démontrée, avec un ORR de 75 %, mais ces résultats mettent en avant des incertitudes et génèrent de nombreuses discussions :

- l'efficacité est démontrée à travers une analyse poolée, portant sur une population hétérogène traitée à différentes doses ;
- aucun bras comparateur n'existe ;
- le critère principal est l'ORR, aucune donnée mature de PFS ni d'OS n'est disponible, et l'hétérogénéité sur l'ORR n'est pas prise en compte ;
- ces résultats sont difficilement extrapolables au vu du faible nombre de patients par sous-groupes et de la non-représentation de certains cancers ;
- des discussions portent également sur les différentes méthodes de détection possibles du biomarqueur NTRK et les mécanismes de résistance, qui ne sont pas tous connus.

Marc BARDOU croit comprendre que la PFS et l'OS sont étudiées comme critère de jugement, même si aucune donnée mature n'est disponible, les médianes n'ayant pas été atteintes.

L'évaluateur de l'ANSM le lui confirme.

Elle ajoute que le laboratoire a transmis des données complémentaires concernant les patients atteints d'une tumeur primitive du système nerveux central. 12 patients sont mis en avant, dont 9 inclus dans les essais cliniques et 3 dans le cadre d'un usage compassionnel. La meilleure efficacité constatée pour ces patients était de 9 stabilisations, 1 réponse complète et 2 réponses partielles. Les durées de traitement étaient comprises entre 2 et 12 mois, et 7 patients se trouvaient encore en cours de traitement lors de la soumission de ces données.

Marc BARDOU demande pourquoi seuls 7 patients sont restés sous traitement alors que tous ont répondu.

L'évaluateur de l'ANSM explique que certains d'entre eux sont sortis du protocole ou ont arrêté leur traitement après la progression de leur maladie.

L'évaluateur de l'ANSM indique ensuite que les données de sécurité ont été recueillies sur 176 patients, exposés au moins une fois au larotrectinib, et porteurs ou non de la fusion NTRK. Ces patients étaient majoritairement adultes. 80 % des patients adultes et 68 % des patients enfants ont reçu la posologie recommandée, avec une durée médiane de traitement de 3,7 mois. 35 patients ont reçu le traitement pendant plus de 12 mois, et 8 patients pendant plus de 24 mois. L'exposition à long terme reste donc limitée.

Des effets indésirables reliés sont survenus chez 82 % des patients. Il s'agissait principalement d'affections :

- hépatiques : augmentations des transaminases ;

- neurologiques : sensations vertigineuses ;
- gastro-intestinales : nausées, constipations et vomissements ;
- fatigue ;
- anémie.

14 % des patients ont présenté des effets indésirables de grade 3/4, principalement des augmentations de transaminases, de l'anémie, des déliriums, nausées ou diminution des neutrophiles.

Aucun décès n'a été attribué au larotrectinib, les 14 décès rapportés au total étant considérés comme liés à la progression de la maladie.

Un arrêt définitif a été nécessaire chez 3 % des patients, et des interruptions ou réductions de dose chez 20 % des patients, principalement en lien avec une augmentation des transaminases, des sensations vertigineuses ou une diminution des neutrophiles.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés à la dose recommandée étaient l'augmentation des transaminases, la toux, les nausées, l'anémie, la constipation, la diarrhée, la fatigue. Les vomissements, la diminution des neutrophiles, la fièvre et les maux de tête sont plus fréquemment retrouvés chez les enfants, tandis que la population adulte présente davantage de sensations vertigineuses.

Les événements indésirables d'intérêt particulier concernent en premier lieu l'augmentation des transaminases, observée chez l'animal. Il s'agit d'un effet transitoire, apparaissant pendant les trois premiers mois de traitement. 90 % des augmentations furent de grades 1/2, seul un patient ayant présenté une augmentation de grade 4 ayant conduit à l'arrêt du larotrectinib. Aucun cas de Hy's Law n'a été rapporté. L'incidence de ces événements a été plus importante chez les enfants, potentiellement en lien avec l'immaturation de leur système enzymatique.

Les événements neurologiques, liés au mécanisme physiologique du récepteur TRK, sont principalement des sensations vertigineuses, paresthésies, et troubles de la marche. 6 % des patients ont présenté des effets de grade 3/4, dont un événement de grade 4, à savoir une encéphalopathie considérée comme non reliée au traitement. Des modifications de dose ont été nécessaires pour 12 patients. Aucun arrêt définitif de traitement n'a eu lieu. L'incidence a été inférieure chez les enfants, à l'exception des troubles de la marche. Un doute relatif à un potentiel effet à long terme sur le développement neurologique a été émis et ajouté comme risque potentiel important dans le plan de minimisation des risques.

Marc BARDOU souhaite savoir sur quelles bases le lien entre le médicament et l'épisode d'encéphalopathie a été exclu.

Michel BLOUR suppose qu'une cause virale ou métabolique a été identifiée et a permis de conclure à une absence de lien avec le traitement. Il note que l'appréciation de ce lien ne modifiera pas l'appréciation du rapport bénéfice/risque du produit par rapport aux anticancéreux classiques.

Gaëlle GUYADER quitte la séance à 14 heures 52.

L'évaluateur de l'ANSM précise avoir passé en revue la totalité des cas graves dans le cadre de la demande d'AMM, même si elle ne les a pas inclus dans le dossier d'ATU. S'agissant d'un événement isolé, la comparaison avec un bras témoin n'aurait en tous les cas pas permis de mettre en évidence une sur-incidence.

Albert TRINH-DUC relève que les événements indésirables sont quantitativement non négligeables. Or, ces médicaments provoquant un blocage transitoire, ils ont vocation à être administrés au long cours, jusqu'à ce qu'ils cessent d'être efficaces.

L'évaluateur de l'ANSM admet que la médiane d'administration, qui s'élève à 3,7 mois, n'offre pas un recul suffisant pour évaluer les effets à long terme de ce médicament. Pour cette raison, le risque neurologique a été ajouté aux risques importants potentiels, et les effets à long terme ont été mentionnés parmi les informations manquantes du plan de gestion de risque. Ils seront donc soumis à une analyse régulière.

Anne Mc LEER précise que l'expérience des thérapies ciblées suggère qu'un mécanisme de résistance des tumeurs se met en place, en moyenne après 10 à 12 mois de traitement. Il paraît donc peu probable que ces patients soient traités durant plusieurs années par une même molécule.

Hélène POLLARD demande si les industriels ont prévu de rassembler les données cumulées.

Anne Mc LEER confirme que des médicaments de seconde génération sont en cours de développement pour cibler certaines mutations de résistance mises en évidence sous larotrectinib.

Albert TRINH-DUC en déduit qu'une vingtaine de patients auront été inclus dans l'ATUc, en plus de ceux qui sont inclus dans les études. Il souhaite savoir si une nouvelle évaluation du produit est prévue dans ce cadre.

Vincent GAZIN répond que, s'agissant de l'ATUc, le PUT reste à construire et définira les données d'efficacité et de sécurité qui seront collectées, notamment s'agissant du développement neurologique et des effets indésirables à long terme. Dans le cadre de l'AMM, les risques potentiels identifiés serviront de base à la construction du plan de gestion de risque et à la mise en place d'un suivi particulier des patients.

L'évaluateur de l'ANSM ajoute que, par les événements indésirables d'intérêt particulier, figurent également les neutropénies. Elles constituent un effet transitoire les trois premiers mois du traitement. 70 % sont de grade 1/2. Une modification de dose s'est avérée nécessaire chez 4 patients, dont 2 réductions de dose. Aucun arrêt définitif n'a été observé. Les cas ont été majoritairement rapportés chez l'enfant. Une neutropénie fébrile a été constatée, mais considérée comme non reliée au larotrectinib. Une mise en garde spécifique sur le risque potentiel d'infections secondaires sévères sera ajoutée dans le RCP de l'ATUc.

Le profil de tolérance à court terme est donc considéré comme acceptable, avec 13 % d'arrêts définitifs en incluant les effets non reliés. Aucun décès n'a été attribué au larotrectinib. En l'absence de données comparatives, il reste cependant difficile de s'affranchir de la grande variabilité interindividuelle. Certaines catégories de patients sont en outre peu représentées, et le profil de sécurité à long terme reste peu connu.

L'évaluateur de l'ANSM précise que le dossier a été présenté au GTOH en décembre 2018. Celui-ci a émis un avis favorable pour l'indication suivante :

- adultes et enfants ;
- atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques ;
- présentant une fusion NTRK ;
- maladie réfractaire ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Après discussion, notamment avec l'INCA, il a été décidé de ne pas imposer d'algorithme pour la détection de la fusion NTRK. Toutes les méthodes de tests ne sont en effet pas disponibles dans tous les laboratoires.

Marc BARDOU relève cependant qu'au vu du faible nombre de patients concernés, les tests pourraient être centralisés. Il souhaite savoir pour quelle raison l'algorithme serait gênant.

Anne Mc LEER explique qu'en fonction du type histologique et des laboratoires, le fait de ne pas imposer d'algorithme permet de respecter les pratiques en cours dans chaque structure. À l'instar de la détection de la fusion ALK, la méthode recommandée consisterait à réaliser un *préscreening* par immunohistochimie (IHC), puis à confirmer le résultat par une autre technique. Il paraît cependant important de laisser la possibilité d'adapter l'algorithme aux moyens des plateformes.

Marc BARDOU souhaite savoir à quel stade ces tests devraient être effectués, en fonction notamment des types de tumeurs concernés.

Anne Mc LEER répond que, pour les quelques indications dans lesquelles la fusion constitue l'élément dénominateur de la tumeur, le test devra être réalisé le plus rapidement possible. La prescription du test revient au clinicien qui peut s'appuyer sur l'avis du pathologiste. Cet aspect devra probablement être défini au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

L'évaluateur de l'ANSM précise qu'en l'occurrence, le GTOH propose d'administrer le larotrectinib en dernière ligne, sauf pour les carcinomes de la glande salivaire et les fibrosarcomes infantiles, pour lesquels il n'existe pas de stratégie alternative, et pour lesquels les *testings* devraient être réalisés dès le diagnostic.

Albert TRINH-DUC demande si le dossier d'ATUc définit des critères d'arrêt du traitement si ce dernier est jugé inefficace.

Vincent GAZIN indique que, dans l'essai clinique, le traitement était arrêté en cas de toxicité ou de progression de la maladie. Au-delà, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement relève du clinicien, en fonction des comorbidités, de l'état général, de la symptomatologie, etc.

Marc BARDOU relève que les taux de réponse varient en fonction du type histologique de la tumeur. Il demande si ces différences sont dues au hasard, ou si elles s'expliquent au contraire par un rationnel, qui remettrait en cause l'approche BASKET.

Vincent GAZIN explique que les ORR permettent de démontrer une activité, mais pas nécessairement une efficacité, cette dernière dépendant du risque et du bénéfice thérapeutique. Pour les histologies présentant les effectifs les plus réduits, les réponses observées ne permettent nullement de conclure sur l'efficacité du médicament. En revanche, pour les trois groupes les plus importants, les intervalles de confiance montrent un minimum relativement intéressant. Par ailleurs, à mesure que la population augmente, la restriction se centre vers un chiffre élevé de l'intervalle de confiance, ce qui constitue un autre point rassurant en termes d'extrapolation. Enfin, le mécanisme d'action de la molécule laisse à penser qu'elle pourrait générer une réponse relativement identique dans toutes les histologies.

Anne Mc LEER n'est cependant pas certaine qu'un réarrangement NTRK soit réellement survenu pour chacun des cancers considérés. Quelques cas posent en effet question.

Albert TRINH-DUC en déduit que les techniques diagnostiques utilisées dans ces essais n'étaient nullement encadrées, ce qui expliquerait d'ailleurs le choix de ne pas imposer d'algorithme.

Anne Mc LEER assure que de nombreuses publications ont été réalisées sur ces *testings*, et ont permis de mettre en évidence les avantages et inconvénients de chaque méthode. Les techniques de diagnostic sont ainsi désormais bien établies, même si elles sont appelées à s'affiner à mesure que davantage de patients seront inclus.

Vincent GAZIN confirme que le développement des tests compagnons se poursuivra pendant les phases cliniques. Ce dossier a fait l'objet de très nombreuses interrogations sur la validité technique des tests, ce qui ne correspond pas au fonctionnement classique de l'ANSM et de l'EMA qui, contrairement à la FDA, laissent traditionnellement le développement des tests aux laboratoires de biologie moléculaire.

Marc BARDOU sollicite l'opinion des membres de la Commission ne s'étant pas encore exprimés.

Au vu de la complexité de ce dossier, Nathalie TELLIER s'abstiendra.

Hélène POLLARD souhaite connaître les critères sur lesquels l'AMM du larotrectinib a été accordée aux États-Unis. Elle s'interroge également sur les effets à long terme de ce traitement et sur le suivi prévu par la firme, notamment pour les enfants.

Isma AZIBI juge que l'absence de demande d'ATUn et l'existence d'essais cliniques en cours suggèrent que les besoins existants sont déjà couverts.

Vincent GAZIN ajoute que les ATU sont accordées lorsque les patients ne sont pas éligibles aux essais cliniques.

Marc BARDOU note cependant qu'il pourrait être demandé à l'industriel d'ouvrir davantage de centres. Cet argument ne lui semble pas recevable, d'autant que rien n'empêche de centraliser le test et de décentraliser la prise en charge du patient.

Serge ANE s'étonne de la non-adaptation de la posologie en fonction du poids ou de la tolérance hépatique chez l'adulte, un des effets indésirables majeurs du traitement étant justement l'insuffisance hépatique.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la question du choix de la posologie a été soulevée à l'échelle européenne, plusieurs études suggérant que la dose de 100 mg/j n'était pas nécessairement la plus adaptée.

Vincent GAZIN ajoute que les pharmacocinéticiens ayant étudié le dossier avaient confirmé que la dose de 100 mg/j ne générerait pas de variabilité d'exposition plasmatique interindividuelle chez l'adulte.

L'évaluateur de l'ANSM précise que trois réductions de doses sont possibles en fonction des toxicités hépatiques. En revanche, le laboratoire n'a identifié aucun effet-dose s'agissant de ces toxicités.

Michel BIOUR observe que seules les insuffisances hépatiques de grade 4 peuvent avoir une incidence sur le métabolisme hépatique. La toxicité hépatique du larotrectinib, bien que relativement fréquente, reste transitoire. L'effet inducteur observé en pré-clinique conforte d'ailleurs cette analyse. Les données disponibles permettent donc seulement d'affirmer que le potentiel de toxicité hépatique semble peu sévère au regard du profil de ce médicament. Ces données portent néanmoins sur très peu de sujets, et la fenêtre d'exposition observée reste trop courte pour conclure sur des effets à long terme.

Pour cette raison, ce dossier ne saurait être analysé comme celui d'un médicament standard, mais plutôt comme un médicament orphelin, ce qui suppose de mettre en place un registre de suivi afin d'analyser les données de sécurité.

Marie-Alix ALIX souligne la difficulté de se positionner sur un traitement aussi innovant, qui concerne des pathologies extrêmement rares.

Albert TRINH-DUC souhaite connaître le nombre de patients attendus dans le cadre des deux essais en cours. Il ne voudrait pas, en effet, que l'ouverture d'une ATUc empêche ces patients potentiels d'être inclus dans les essais cliniques, d'autant que l'éloignement géographique des centres ne constitue pas, à ses yeux, un argument pertinent.

Vincent GAZIN assure que l'objectif de l'ATUc ne consiste nullement à restreindre le recrutement des essais cliniques, qui génèrent de la connaissance. Il paraît cependant important de donner accès à l'innovation aux patients qui pourraient en bénéficier.

Albert TRINH-DUC rappelle qu'en l'absence de groupe de contrôle, les personnes qui seront incluses dans les essais recevront nécessairement le traitement, et ne subiront donc pas de perte de chance. En outre, la stratégie diagnostique n'étant pas finalisée, et tous les laboratoires d'analyse ne maîtrisant pas les différentes méthodes de *testing*, il paraîtrait plus pertinent de centraliser les quelques patients attendus dans une des deux structures nationales.

Marc BARDOU demande combien de patients devraient être testés si l'ATUc était accordée.

Vincent GAZIN indique que ce point n'a pas été abordé avec le laboratoire.

Anne Mc LEER précise n'avoir pas encore détecté de patient porteur de fusion NTRK dans son laboratoire. Les cliniciens ne formulent en effet à l'heure actuelle pas de nombreuses demandes en ce sens, car ils n'ont pas accès au médicament. Les différentes études publiées suggèrent néanmoins un taux de positivité d'environ 0,3 % toutes tumeurs solides confondues.

Marc MARTIN suppose que le chiffre avancé prend pour base les tumeurs identifiées et incluses dans les essais, en estimant la population en rechute et réfractaire de toutes les alternatives thérapeutiques.

Marc BARDOU s'étonne que le laboratoire ait pu effectuer un tel calcul, alors même qu'il n'a probablement pas eu accès à ces données en France.

Marc MARTIN n'est pas certain que la fréquence de ces tumeurs rares diffère en France et aux États-Unis.

Marie-Alix ALIX s'enquiert des limites techniques à l'inclusion des patients dans un essai clinique.

Vincent GAZIN explique que les critères d'inclusion d'une ATU sont généralement plus ouverts que dans un essai clinique, ce dernier modélisant les populations afin d'obtenir des résultats interprétables. La distance peut également jouer un rôle pour les patients très éloignés des centres dans lesquels ont lieu les essais cliniques. Par ailleurs, l'ANSM ne maîtrise nullement l'ouverture des essais cliniques, alors qu'elle peut décider d'ouvrir une ATU.

L'AMM accordée par la FDA reposait sur les mêmes données que celles qui étaient soumises à l'EMA. La molécule présente un profil de sécurité relativement bon, malgré une incertitude sur le long terme, qui justifiera la mise en place d'une surveillance dans le cadre du PUT. Le taux de 75 % d'ORR apparaît par ailleurs extrêmement élevé pour des pathologies réfractaires en dernière ligne, malgré l'ensemble des incertitudes mentionnées. Le laboratoire aurait d'ailleurs pu revendiquer une indication plus précoce dans le traitement. L'ensemble de ces éléments suggèrent l'existence d'un besoin thérapeutique.

Driss BERDAI partage l'interrogation exprimée quant à l'articulation entre l'ATUc et les essais cliniques en cours. Il relève d'ailleurs que, dans sa lettre de notification d'AMM, la FDA se montre très claire quant au suivi qui devra être assuré pour ce médicament. Si l'ensemble des patients n'étaient pas pris en charge par les essais cliniques, il conviendrait effectivement de mettre en place un registre permettant de recueillir l'information avec suffisamment de précision et de rigueur pour faire progresser la connaissance et bien connaître ces patients, notamment en termes de détermination diagnostique, de réponse clinique, et de sécurité d'emploi.

Hélène POLLARD confirme que, pour les enfants atteints de tumeurs primitives du système nerveux central, par exemple, les stabilisations évoquées portent sur des durées beaucoup trop courtes. Un registre serait donc effectivement nécessaire pour suivre ces effets à plus long terme.

Au vu de la très forte prévalence de la fusion NTRK dans certaines tumeurs, Serge ANE demande pourquoi le larotrectinib n'est pas positionné dès la première ligne pour ces tumeurs.

L'évaluateur de l'ANSM assure que le libellé proposé permet ce positionnement en première ligne en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, ce qui est par exemple le cas pour les cancers des glandes salivaires.

Marc BARDOU met au vote l'indication proposée à la Commission :

La Commission, après en avoir délibéré, s'est prononcée par 6 voix pour, 1 voix contre et 3 abstentions sur la demande d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte du larotrectinib, gélules de 25 mg et 100 mg et larotrectinib, solution buvable 20 mg/ml dans l'indication du traitement des patients adultes et pédiatriques 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.

La Commission recommande de ne pas imposer d'algorithme pour la détection de la fusion NTRK et demande la mise en place d'un registre de suivi des patients bénéficiant du traitement (efficacité et tolérance).

Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Raphaël FAVORY

Contre : Isma AZIBI

Abstention : Hélène POLLARD, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Marc BARDOU souligne la nécessité d'encadrer le suivi de la sécurité des patients pendant l'ATU, au besoin par la mise en place d'un registre.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle qu'un CRPV a été désigné pour assurer le suivi de l'ATU. Des rapports semestriels de sécurité et d'efficacité seront rédigés dans ce cadre.

Marc BARDOU relève que le fait qu'un CRPV soit désigné n'implique nullement une estimation systématique et standardisée de la sécurité du médicament dans son utilisation pratique.

Michel BIOUR ajoute que, la population étant extrêmement limitée, ce suivi devrait être assuré, *a minima*, à l'échelle européenne.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'un registre pourra être demandé dans le cadre de l'AMM européenne.

La prochaine réunion se tiendra le 7 mars 2019.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 15 heures 53.

Marc BARDOU
Le président de la Commission
d'évaluation initiale du rapport entre
les bénéfices et les risques des
produits de santé.