

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 octobre 2022
Par Mme Agathe FAUCOEUR**

**Thérapie agnostique de tumeurs :
Exemple du développement d'un traitement ciblant les fusions NTRK**

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique.

Directeur de thèse : Professeur Pascal DAO PHAN, Directeur de la Recherche clinique en France chez Bayer HealthCare SAS à Loos, Professeurs Associés de Chimie thérapeutique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille).

Membre extérieur : Docteur Soumeya Khadidja KHADIR, Conseiller Scientifique en Oncologie chez Bayer HealthCare SAS à Loos, Chirurgien Attaché au CHU de Bicêtre.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87

M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26

Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85
----	---------	--------	------------------	----

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

Remerciements

Mes remerciements vont d'abord à Mr le Professeur Pascal DAO PHAN pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse, et surtout pour m'avoir donnée l'opportunité d'intégrer son équipe chez Bayer il y a plus de 4 ans.

Je remercie également Mr le Professeur Jean-Louis CAZIN et Mme le Docteur Soumeiya Khadidja KHADIR de faire partie de mon jury de soutenance.

Je remercie Madame le Doyen de la faculté de pharmacie de Lille, ainsi que l'ensemble du personnel de la faculté qui ont permis l'aboutissement de cette thèse et l'organisation de ma soutenance.

Merci à tous mes collègues du service des Opérations cliniques chez Bayer, avec qui j'ai la chance de travailler et de collaborer, toujours avec agilité, et plus particulièrement à ma manager depuis le début, Eve, qui a aussi été directrice de mon mémoire de Master 2.

Encore un grand merci à Khadidja pour sa disponibilité lors de nos discussions, et pour son support et son expertise scientifique lors de l'implémentation de l'étude NAVIGATE dans les centres investigateurs dont je suis responsable.

Je remercie aussi ma collègue Audrey pour son expertise réglementaire, pour avoir échangé avec moi et pris de temps de lire une partie de ma thèse.

Merci à mes chers colocataires de bureau, Florence et Dune, pour leur bienveillance et leur bonne humeur au travail. Merci aussi à mes collègues 'pharma', Violette et Manon, pour nos discussions stimulantes et pour leurs encouragements.

Merci à ma famille et à mes amis, proches de moi, pour leur soutien et pour m'avoir remotivée et encouragée à aller au bout de mon diplôme.

Sans oublier toutes les personnes ayant participé directement ou indirectement à mon parcours d'étudiante et à ce travail.

Table des matières

Introduction.....	14
Partie 1 : Fusions du gène NTRK.....	16
I. Famille des récepteurs de la tropomyosine kinase.....	16
II. Description et épidémiologie des fusions du gène NTRK.....	18
III. Détection des fusions du gène NTRK.....	21
A. Immunohistochimie (IHC).....	22
B. Hybridation in situ en fluorescence (FISH).....	24
C. Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR).....	26
D. Séquençage Nouvelle Génération (NGS).....	26
E. Tests de génétique moléculaire en France.....	29
Partie 2 : Développement du Larotrectinib.....	32
I. Larotrectinib (ARRY-470, LOXO-101, VITRAKVI).....	32
II. Données pré-cliniques.....	33
III. Développement clinique.....	36
A. Premier essai de phase I.....	37
B. Etude de phase II.....	42
C. Etude pédiatrique.....	44
D. Résultats globaux d'efficacité et de sécurité.....	48
IV. Résistance acquise.....	51
Partie 3 : Accès au marché du Larotrectinib.....	53
I. Autorisations aux États-Unis.....	53
II. Mise sur le marché dans l'Union européenne.....	55
III. Accès au marché en France.....	59
IV. Question du remboursement, exemple de la France.....	61
A. Commission de la Transparence.....	62
B. Service Médical Rendu.....	64
C. Amélioration du Service Médical Rendu.....	66
D. Remboursement.....	67
E. Prix.....	68
V. Mise sur le marché dans le reste du monde et concurrence.....	68
Conclusion.....	72
Bibliographie.....	74

Listes des tableaux

Tableau 1 : RIHN pour la génétique somatique des cancers concernant le NGS (24).	31
Tableau 2 : Résultats sur quelques critères d'évaluation secondaires de l'essai clinique de Phase I (39).....	41
Tableau 3 : Résultats sur quelques critères d'évaluation de l'essai clinique de Phase I chez les enfants (50).....	46
Tableau 4 : Pays participants aux essais cliniques NAVIGATE et SCOUT (49,51).....	47
Tableau 5 : Résultats combinés sur quelques critères d'évaluation des essais cliniques de Phase I/II chez les enfants et les adultes (48).	49
Tableau 6 : Résumé des essais cliniques évaluant le Selitrectinib (55–57).	52
Tableau 7 : Taux de remboursement des médicaments (101).	67
Tableau 8 : Prix des spécialités VITRAKVI (37).....	68
Tableau 9 : Pays qui ont autorisé la commercialisation du Larotrectinib (69).....	69

Listes des figures

Figure 1 : Structure des récepteurs TRK (5).	16
Figure 2 : Les neurotrophines et leurs récepteurs de haute affinité préférentiels (3).....	17
Figure 3 : Représentation schématique des protéines de fusion oncogènes (8).	18
Figure 4 : Les fusions du gène NTRK sont retrouvées dans plusieurs cancers rares et dans plusieurs types de tumeurs fréquentes, chez l'adulte et chez l'enfant (9).	19
Figure 5 : Prévalence des fusions des gènes NTRK dans les tumeurs chez l'adulte (10,11).	20
Figure 6 : La prévalence des fusions du gène NTRK selon la base de données FoundationCORE (11).....	21
Figure 7 : Exemple de coloration en IHC pour un cas positif de fusion ETV6-NTRK3.....	23
Figure 8 : Hybridation in situ par fluorescence réalisée à l'aide d'une sonde bicolore.	25
Figure 9 : Résumé des recommandations du groupe de travail sur la recherche translationnelle et la médecine de précision de l'ESMO (14).	29
Figure 10 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers labélisées par l'INCa en France (23).....	30
Figure 11 : Inhibition dose-dépendante avec le Larotrectinib de cellules cancéreuses présentant l'oncogène TRK, démontrée dans 3 modèles de lignées cellulaires [CUTO-3.29 (A), KM12 (B) et MO-91 (C)] (34).	34
Figure 12 : Le Larotrectinib (LOXO-101) inhibe la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe colorectale KM12 (34).....	35
Figure 13 : Présentation d'une réponse radiologique d'une patiente atteinte d'un sarcome des tissus mous (LMNA-NTRK1) après résection (A), pendant l'étude de phase I évaluant le Larotrectinib, 1 mois (C) puis 4 mois (D) après le début du traitement (B) (42).....	38
Figure 14 : Phase I Escalade de dose du Larotrectinib chez l'adulte (39).....	39
Figure 15 : Principe des essais cliniques « basket » : un même médicament peut être étudié pour des cancers de localisations différentes, mais ayant une même anomalie génomique (46).	42
Figure 16 : Phase I Escalade de dose du Larotrectinib chez l'enfant (50).....	45

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AKT	Serine/threonine protein kinase Gene
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN	Acide Ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
BDGF	Brain-Derived Growth Factor
BID	Bis In Die
CCAM	Classification Commune Des Actes Médicaux
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CCR	Cancer colorectal
CDx	Companion Diagnostic
CE	Communauté européenne
CEPS	Comité Economique Des Produits De Santé
CFR	Code of Federal Regulation
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
CUP	Carcinoma of Unknown Primary origin
DGOS	Direction Générale De L'offre De Soins
DLT	Dose Limiting Toxicity
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Erythroblast Transformation Specific
ETV6	ETS Variant Transcription Factor 6
FDA	Food and Drug Administration
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GIST	Gastrointestinal stromal tumor
GMI	Growth Modulation Index
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de Confiance
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
LMNA	Lamin A/C Protein Coding gene
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MAPK	Mitogen-activated protein kinases

MERRI	Missions d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et d'innovation
MHLW	Ministry of Health Labour and Welfare (Japan)
MPRIIP	Myosin Phosphatase Rho Interacting Protein
MTD	Maximum Tolerated Dose
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NCI	National Cancer Institute
NGF	Neurotrophins-Nerve Growth Factor
NGS	Next Generation Sequencing
NOS	Not Otherwise Specified
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Carcinoma
NT	Neurotrophine
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
ODA	Orphan Drug Act
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDCO	Pediatric Committee
PFS	Progression-Free Survival
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QD	Quaque Die
RCP	Résumés des Caractéristiques du Produit
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RIHN	Référentiel Des Actes Innovants Hors Nomenclature
ROS1	C-Ros Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SMR	Service Médical Rendu
TPM3	Tropomyosin alpha-3 chain Gene
TRK	Tropomyosin Receptor Kinase
UE	Union Européenne
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

Introduction

Un homme sur 5 et une femme sur 6 dans le monde développe un cancer au cours de sa vie, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (1). Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde avec près de 10 millions de décès en 2020. Cela représente presque un décès sur 6 (2). Grâce aux avancées scientifiques dans le domaine médical, les chances de survie d'un patient atteint d'un cancer sont en constante augmentation.

Les essais cliniques sont essentiels pour améliorer les soins et la qualité de vie des personnes atteintes du cancer. Dans ces essais cliniques, les chercheurs évaluent méthodiquement les médicaments expérimentaux, et répondent à des questions cliniques importantes : savoir si un traitement peut améliorer la qualité de vie des patients par exemple, diminuer la taille de leur tumeur, ou alors déterminer si un nouveau médicament peut prolonger la vie des patients atteints d'un cancer avancé.

De plus, ces essais permettent développer de nouvelles approches, puisque depuis quelques années, les médecins ont une meilleure perception de la complexité du cancer. Aujourd'hui, le corps médical est capable de séquencer le génome tumoral d'un patient plus rapidement qu'auparavant, et à moindre coût. Les changements génétiques et biologiques sont mieux compris à ce niveau, et rendent possible la médecine dite de précision. La médecine personnalisée est l'adaptation d'un traitement médical en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient. En oncologie, les thérapies peuvent cibler directement des anomalies génétiques des cellules tumorales, prônant une approche individualisée du traitement afin d'optimiser le rapport bénéfice/risque, et d'obtenir un taux de réponse au traitement plus élevé. D'ailleurs, les tests moléculaires sont désormais généralement recommandés par consensus dans le cadre de la prise en charge des patients pour la plupart des tumeurs métastatiques.

Dans la moitié des cas, un cancer est traité avec l'arsenal thérapeutique « classique » (chirurgie, radiothérapie, et chimiothérapie). Ils sont efficaces pour la plupart des cancers. Lorsqu'ils ne sont pas suffisants, les traitements de précision peuvent compléter cet arsenal thérapeutique. Cependant, ils sont prescrits quasi exclusivement à des patients présentant des formes avancées de cancers, ou ayant rechuté à la suite d'un précédent traitement.

Une entité moléculaire anti-cancéreuse est généralement développée dans un type de tumeur en particulier : son développement est basé sur l'origine anatomique de la tumeur. Actuellement, un changement de paradigme s'opère, avec de nouvelles molécules utilisées pour traiter un cancer, tel que le Larotrectinib, qui se basent sur une altération génétique, indépendamment de l'origine histologique de la tumeur. Leur but est alors de cibler plus précisément les cellules cancéreuses, en perturbant de manière sélective des voies nécessaires à la survie et à la croissance des cellules cancéreuses, afin d'être le plus efficace et le plus sûr possible.

Dans une première partie, nous aborderons les fusions des gènes NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) et leurs méthodes de détection. Ensuite, la deuxième partie nous permettra de parcourir le développement d'un médicament agnostique de tumeurs : le Larotrectinib. Enfin, dans la troisième partie, nous verrons comment le Larotrectinib a pu être mis sur le marché de façon précoce, malgré le défi permanent des méandres réglementaires.

Partie 1 : Fusions du gène NTRK

I. Famille des récepteurs de la tropomyosine kinase

La famille des récepteurs de la tropomyosine kinase (TRK) est composée de 3 protéines transmembranaires appelées récepteurs TRK A, TRK B et TRK C, qui sont respectivement codés par les gènes NTRK1, NTRK2 et NTRK3. Dans des conditions normales, elles régulent la croissance, la différenciation et la mort cellulaire programmée des neurones, au niveau du système nerveux central et périphérique. Elles sont donc impliquées dans le développement neuronal. Les trois récepteurs TRK sont constitués d'un domaine extracellulaire pour la liaison au ligand, d'une région transmembranaire et d'un domaine intracellulaire comprenant l'activité kinase (Figure 1), qui est capable de catalyser les réactions de phosphorylation par l'ajout d'un ion phosphate à une molécule cible à partir de l'ATP (Adénosine triphosphate). La liaison du ligand au récepteur déclenche l'oligomérisation des récepteurs et la phosphorylation de résidus tyrosine spécifiques dans le domaine kinase intracytoplasmique. Cet événement active des voies intracellulaires de transduction du signal qui se traduit par la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (3,4).

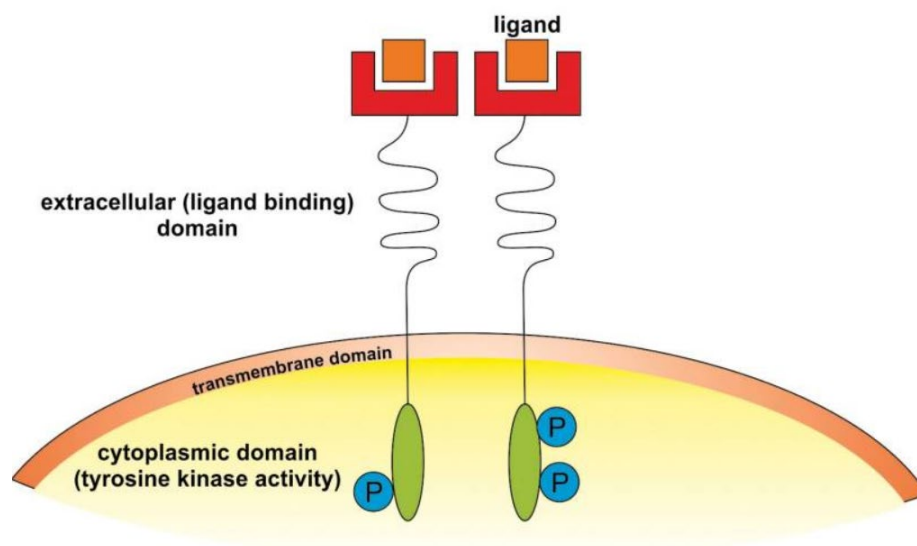


Figure 1 : Structure des récepteurs TRK (5).

Les facteurs de croissance de la famille des neurotrophines sont les ligands spécifiques des récepteurs TRK :

- NGF (Facteur de croissance nerveuse) ;
- BDNF (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau) ;
- NT-3 (Neurotrophine ou Facteur neurotrope 3) ;
- NT-4/5.

Certains de ces facteurs ont plus d'affinité pour un récepteur TRK en particulier (Figure 2). Le NGF a plus d'affinité pour TRK A, le BDNF et la NT-4/5 en ont plus pour TRK B, et la NT-3 pour TRK C. Le développement neuronal et la maintenance du réseau neuronal sont contrôlés spatio-temporellement par la signalisation des neurotrophines : la liaison NGF/TrkA prend en charge la survie et la différenciation des neurones sympathiques et sensoriels sensibles à la température et à la douleur, tandis que la signalisation BDNF/TrkB, NT-4/TrkB et NT-3/TrkC prend en charge celles des neurones sensoriels sensibles aux stimuli tactiles, et celles des neurones moteurs et des neurones sensoriels sensibles au mouvement et à la position des membres, respectivement (3,4).

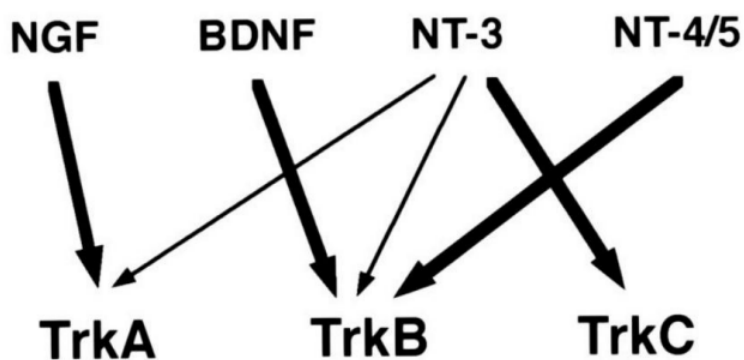


Figure 2 : Les neurotrophines et leurs récepteurs de haute affinité préférentiels (3).

II. Description et épidémiologie des fusions du gène NTRK

Les récepteurs TRK s'avèrent être une cible thérapeutique de choix : les gènes NTRK subissent parfois des événements de fusion, et les oncoprotéines chimériques résultantes subissent une activation indépendante du ligand (Figure 3) et une surexpression dans plusieurs types de tumeurs. Un gène de fusion est en fait un gène hybride, formé de deux gènes auparavant indépendants, à la suite d'une mutation. (6). La mutation est activatrice et crée un proto-oncogène, traduit en protéines TRK anormales qui sont responsables des cascades intracellulaires de transduction du signal prolifératif, qui ne sont plus régulées. Ces altérations sont directement responsables du processus malin : ce sont des « driver mutations », c'est-à-dire qu'elles sont impliquées dans différentes voies biologiques du cancer, qui aboutissent à des signaux continus de prolifération, de croissance, ou encore de survie cellulaire (7).

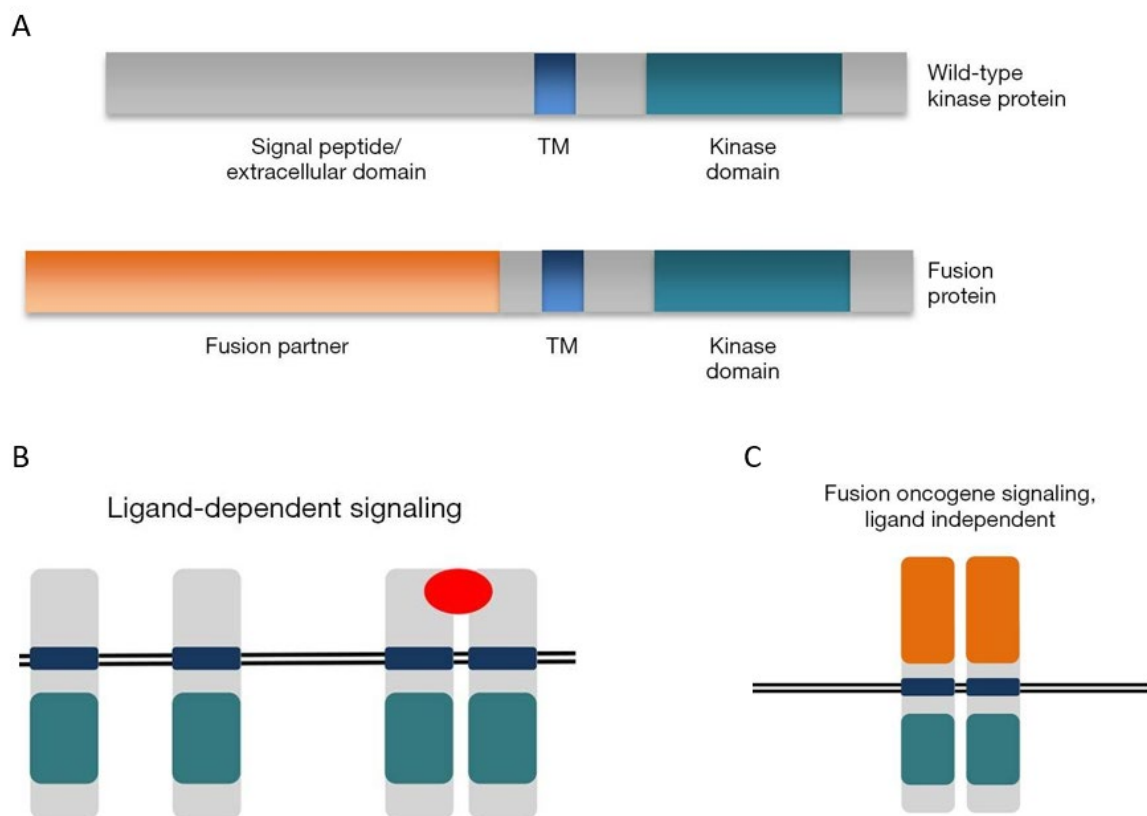


Figure 3 : Représentation schématique des protéines de fusion oncogènes (8).

Schéma d'une protéine kinase sauvage et d'une protéine de fusion produite par un réarrangement de gène (A) ; schéma du mécanisme d'activation d'un récepteur protéine kinase dépendant du ligand (B) ; schéma du mécanisme de signalisation oncogène de la protéine de fusion, qui est indépendant du ligand ; TM, domaine transmembranaire.

Les altérations des gènes NTRK peuvent donc être à l'origine de protéines TRK chimériques mais fonctionnelles, qui sont anormales, non seulement dans leur structure ou dans leur niveau d'expression, mais aussi dans la signalisation intracellulaire qu'elles transmettent au sein des cellules cancéreuses.

Dans toutes les fusions des gènes NTRK, la région 3' du gène NTRK est jointe à une séquence 5' d'un gène partenaire de fusion, via un réarrangement intrachromosomique ou interchromosomique. De multiples gènes partenaires de fusion ont déjà été décrits, dans de nombreux types de tumeurs solides. Parfois des fusions NTRK spécifiques sont retrouvées particulièrement dans certains cancers. Par exemple, une fusion ETV6-NTRK3 est considérée comme étant une caractéristique génétique pathognomonique du carcinome mammaire sécrétoire, qui est une pathologie rare. Cette fusion est également récurrente dans le fibrosarcome congénital (4).

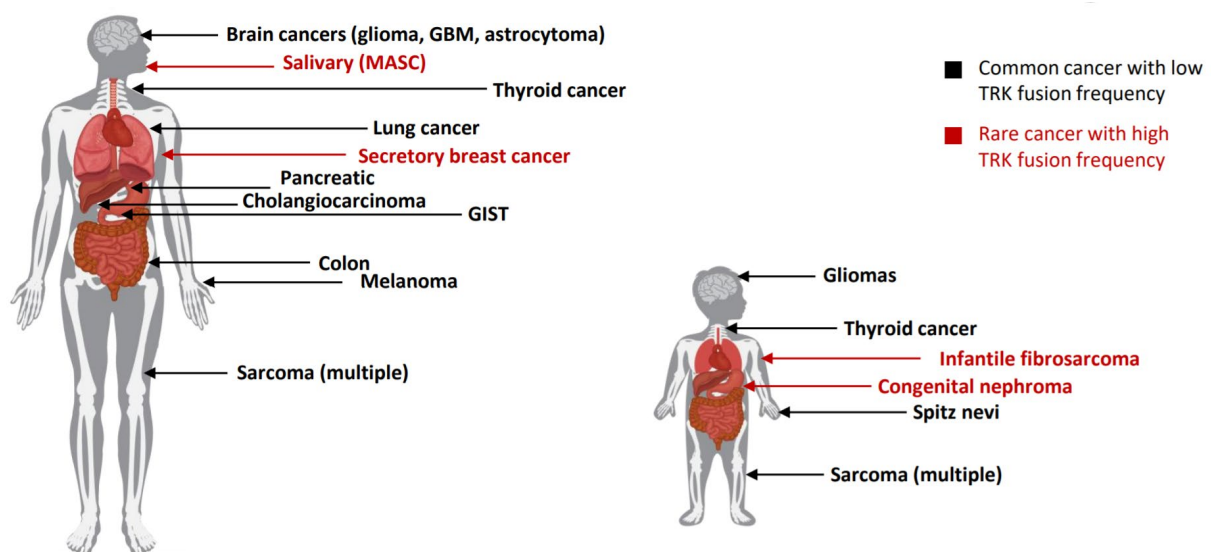


Figure 4 : Les fusions du gène NTRK sont retrouvées dans plusieurs cancers rares et dans plusieurs types de tumeurs fréquentes, chez l'adulte et chez l'enfant (9).

GBM, glioblastome ; MASC, carcinome salivaire sécrétoire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires ; GIST, tumeur stromale gastro-intestinale. TRK, récepteur de la tropomyosine kinase.

Les fusions NTRK sont retrouvées aussi bien chez les adultes que chez les enfants (Figure 4), dans 45 formes tumorales différentes pour un total de 134 sous-types histologiques différents. Du point de vue de la prévalence, elles n'interviennent que très rarement dans de nombreux cancers fréquents (Figure 5) comme : le cancer bronchique non à petites cellules (NSCLC), le cancer du sein, le cancer colorectal, le sarcome des tissus mous, le cancer papillaire de la thyroïde, le mélanome, le cancer du poulmon, et le glioblastome. Néanmoins, ces réarrangements de gènes apparaissent avec une fréquence plus élevée dans certains types de néoplasmes très rares. Ainsi, les cancers rares qui présentent fréquemment ces altérations de gènes NTRK sont notamment : le fibrosarcome infantile (la fusion ETV6-NTRK3 est présente dans 90% des fibrosarcomes infantiles), le mésonéphrome congénital (où la fusion ETV6-NTRK3 est aussi récurrente), le carcinome mammaire sécrétoire et le néoplasme analogue des glandes salivaires (10).

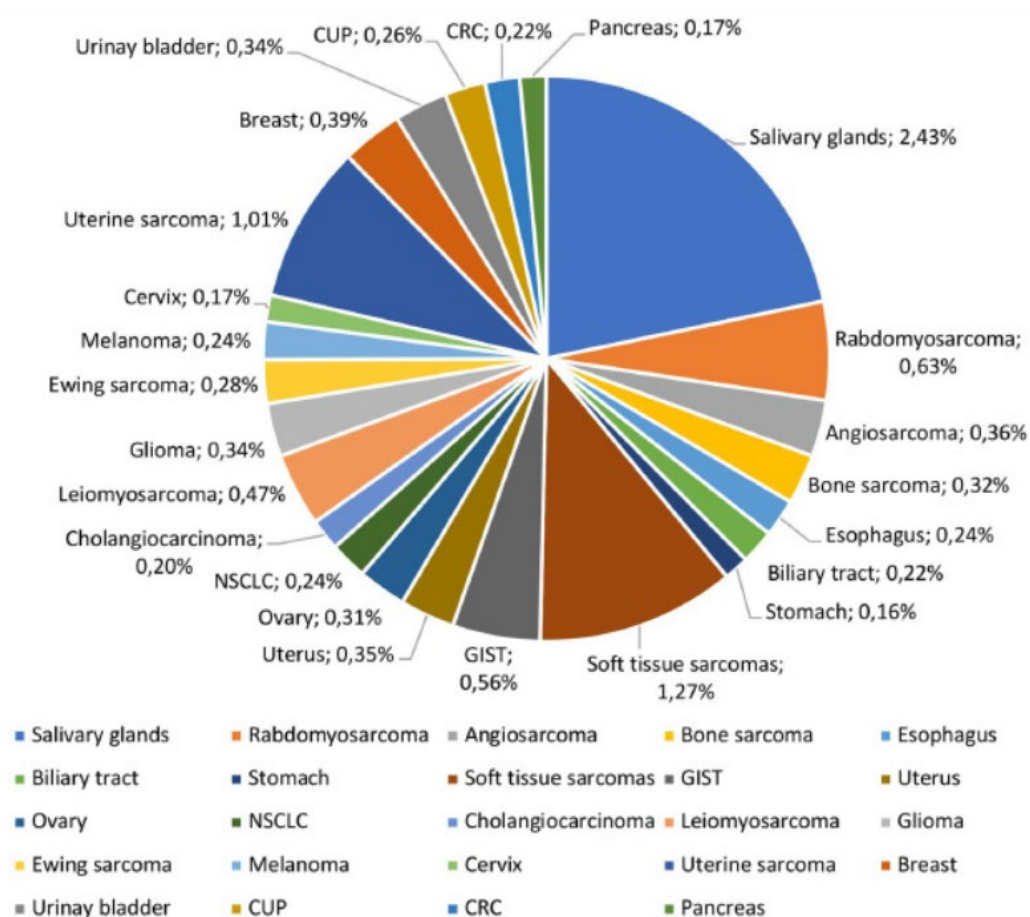


Figure 5 : Prévalence des fusions des gènes NTRK dans les tumeurs chez l'adulte (10,11).

CCR, cancer colorectal ; CUP, cancer de primitif inconnu ; GIST, tumeur stromale gastro-intestinale ; NSCLC, cancer du poulmon non à petites cellules.

Chez l'adulte, les 3 fusions les plus couramment retrouvées sont : ETV6-NTRK3, TPM3-NTRK1 et LMNA-NTRK1, représentant respectivement 26, 22 et 10% de l'ensemble des fusions NTRK. Les fusions ETV6-NTRK3 sont également celles qui sont le plus reportées chez l'enfant (33% des fusions NTRK dans la population pédiatrique) (10).

Pour conclure, même si les fusions des gènes NTRK peuvent être fortement représentées dans des tumeurs très rares, de manière générale, la prévalence des fusions NTRK est extrêmement faible (Figure 6).

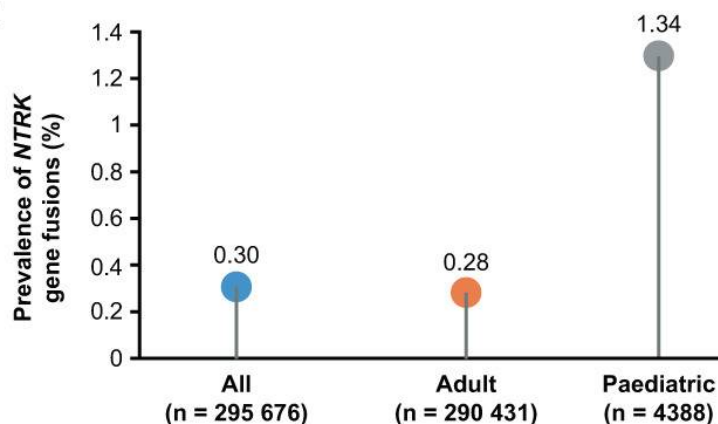


Figure 6 : La prévalence des fusions du gène NTRK selon la base de données FoundationCORE (11).

III. Détection des fusions du gène NTRK

Compte tenu de la rareté des fusions NTRK dans les tumeurs solides, et de leur pertinence thérapeutique, il est nécessaire de maîtriser les tests permettant de détecter ces anomalies génomiques : l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR), le séquençage de nouvelle génération (NGS) basé sur l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) ou le NGS basé sur l'ARN (Acide Ribonucléique) (12). Lors de l'utilisation d'un test de diagnostic, pour identifier une sous-population de patients présentant une même anomalie moléculaire à faible prévalence, les questions d'efficacité et de coût de ces différents tests doivent être prises en compte.

A. Immunohistochimie (IHC)

L'IHC est une méthode diagnostic *in situ* très utilisée. Un anticorps spécifique est utilisé pour cibler un antigène recherché dans un tissu tumoral. Cet anticorps est couplé à un marqueur fluorescent ou enzymatique. Il est appelé anticorps primaire dans le cas où un anticorps secondaire porterait ce marquage, si cela est nécessaire (13).

Différents anticorps sont disponibles pour détecter l'expression des protéines TRK dans des prélèvements tumoraux (des anticorps anti-TRKA ou anti-TRKB, ou des anticorps pan-TRK par exemple). Pour valider le résultat de l'IHC, le témoin positif est constitué de cellules exprimant des fusions NTRK, tandis que le témoin négatif est un tissu non néoplasique. Il faut cependant noter que l'interprétation des résultats de l'IHC peut s'avérer difficile dans les tissus où les protéines TRK sont physiologiquement et normalement exprimées, d'autant plus que l'expression de ces récepteurs n'est pas forcément reliée à une fusion de gènes. Autrement dit, un résultat IHC positif suggère seulement qu'un gène de fusion est probablement présent, puisque seule la partie du gène TRK peut être détectée, sans que l'on puisse obligatoirement confirmer une anomalie de gène, sans compter que le potentiel gène partenaire de fusion ne pourrait être identifié (14).

Pour citer un exemple, le test VENTANA pan-TRK, commercialisé par le laboratoire Roche (San Francisco, CA), est destiné à la détection immunohistochimique de la région C-terminale (région intracellulaire portant le domaine kinase) des protéines TRK A, B et C, via l'anticorps nommé « EPR17341 », dans des tissus inclus en paraffine fixés au formol (FFPE). Cette région C-terminale est connue pour être conservée dans les protéines de type sauvage et de fusion. En effet, ce type de test n'a pas été optimisé pour différencier les protéines de type sauvage et les protéines de fusion chimériques (15). Le clone d'anticorps EPR17341 est également distribué par l'entreprise Abcam (Cambridge, MA), dont un exemple de résultat est présenté à la Figure 7. Etant le plus étudié, il a pu démontrer une sensibilité pour la détection des fusions NTRK allant de 75 % à 96,7 % (probabilité que le test soit positif en présence de fusions du gène NTRK) et une spécificité allant de 92 à 100 % (probabilité que le test soit négatif lorsqu'il n'y a pas de fusion du gène NTRK) (12).

L'IHC est largement utilisée dans les laboratoires et présente l'avantage d'être peu coûteux. L'obtention du résultat est rapide (environ 1 jour), et il ne nécessite qu'une seule lame de tissu tumoral. De plus, ce test fonctionne indépendamment de la pureté de la tumeur (12). L'IHC pan-TRK est donc une méthode sensible, spécifique, et économique, qui permet la détection d'une surexpression des protéines TRK, présument de la présence d'une fusion NTRK dans le cadre d'un dépistage de routine (16).

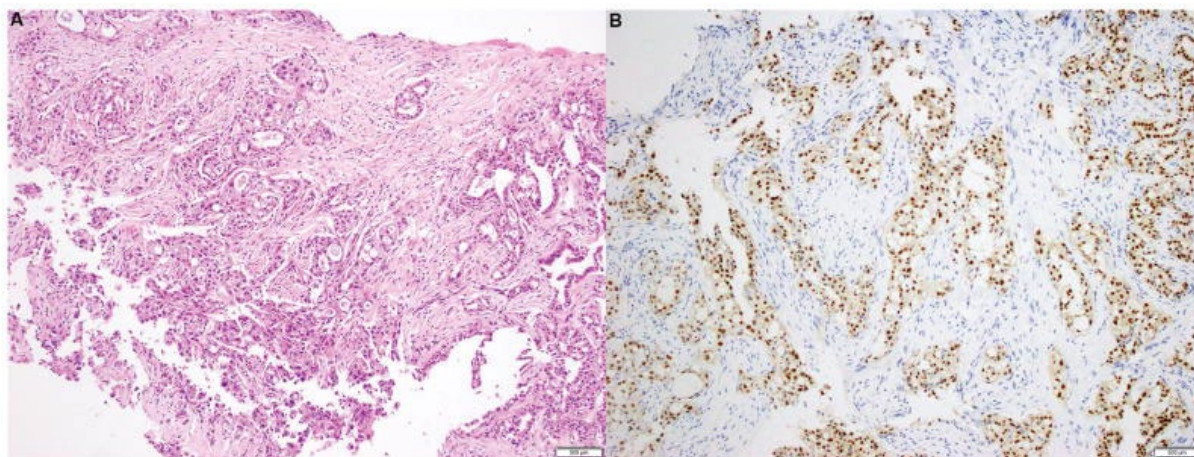


Figure 7 : Exemple de coloration en IHC pour un cas positif de fusion ETV6-NTRK3.

(A) Un carcinome sécrétoire du sein avec un cytoplasme vacuolaire classique (H&E, grossissement original 100x) présentant une fusion ETV6 exon 6-NTRK3 exon 15 et montrant (B) une forte coloration nucléaire et une coloration cytoplasmique modérée pour un test IHC pan-TRK (clone pan-Trk IHC EPR17341, grossissement original 100x, Abcam, Cambridge, MA) (16).

L'IHC est une méthode qui est recommandée par la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), notamment pour les échantillons tumoraux où n'est attendue qu'une proportion limitée de cas de fusions NTRK1, 2 ou 3, et où le partenaire de fusion du gène NTRK est inconnu (Figure 9). L'approche retenue par l'ESMO consiste à utiliser d'abord l'IHC, comme outil de dépistage et de sélection peu coûteux, suivie du NGS basé sur l'ARN pour détecter la fusion spécifique, en incluant l'identification du gène partenaire (14).

B. Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Tout comme pour l'IHC, la méthode FISH ne peut pas déterminer le gène partenaire de fusion ou si la fusion du gène aboutit à un transcrit chimérique fonctionnel (14). Les tests FISH sont généralement rapides à effectuer (moins d'une semaine). Ils n'utilisent que 1 à 2 lames de tissu tumoral, et sont efficaces même sur des échantillons de tissus où la proportion de cellules tumorales est faible. Ils fonctionnent grâce à des sondes qui sont couplées à un élément fluorescent, et qui ont la capacité de se fixer sur l'ADN, dans des tissus FFPE (12). La Figure 8 illustre cette technique. Il faut tout de même compter le nombre de signaux fluorescents dans au moins 50 noyaux de cellules tumorales non superposées et sélectionnées au hasard, et il est recommandé que la manœuvre soit effectuée par plus d'une personne (14).

Toutefois, cette méthode de détection peut être très efficace pour identifier la présence du gène de fusion ETV6-NTRK3 dans les types de tumeurs où il est très répandu (14). Par exemple, la fusion est souvent retrouvée dans le carcinome mammaire sécrétoire, le carcinome salivaire sécrétoire analogue des carcinomes sécrétoires mammaires, le néphrome mésentérique congénital et les fibrosarcomes infantiles, avec une prévalence pouvant être supérieure à 90 % (17). Une sonde commercialisée, étant une sonde de séparation du gène ETV6, est couramment utilisée et a montré son efficacité pour confirmer les réarrangements ETV6-NTRK3. Elle comprend une partie marquée en vert, se fixant sur l'une des extrémités de ce gène (3'), et une autre partie orange qui détecte l'autre extrémité d'ETV6 (5'). Un résultat positif est un signal divisé ou isolé. Cela signifie qu'il existe une variante structurale impliquant le gène testé, mais cela ne donne aucune indication sur l'importance de cette variante, ni sur le gène partenaire dans ce cas. D'autres sondes commercialisées utilisent des sondes de séparation NTRK1, NTRK2 et NTRK3 pour identifier les fusions NTRK (12). Néanmoins, un test FISH faux-négatif peut survenir. Une division des signaux peut être insuffisante, par exemple lorsque des inversions ou des translocations intrachromosomiques sont trop courtes, ou aussi lorsqu'une fusion résulte d'une délétion intrachromosomique (18).

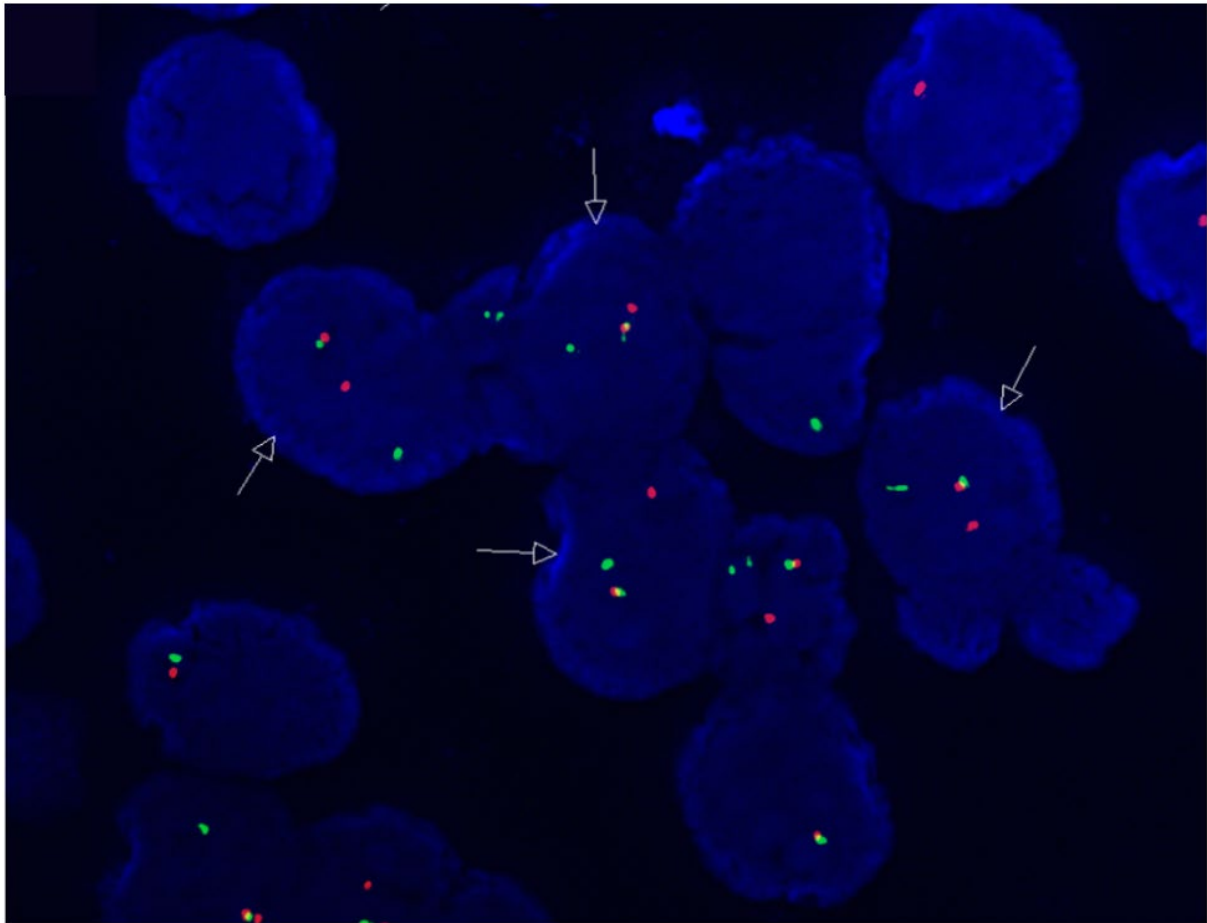


Figure 8 : Hybridation in situ par fluorescence réalisée à l'aide d'une sonde bicolore.

Une sonde cible une région proximale au niveau du point de rupture NTRK3 et l'autre cible des séquences cartographiées dans la une région distale du point de rupture NTRK3 (sonde de séparation ZytoLight SPEC NTRK3 Dual Color). Des signaux séparés ont été détectés dans 85 % des cellules (flèches blanches), confirmant la présence d'un réarrangement NTRK3 (14).

Au final, la méthode FISH peut donc détecter de grandes variantes structurales au niveau de l'ADN, et elle est souvent utilisée en laboratoire pour détecter des fusions oncogéniques dans les tumeurs solides (18). Bien qu'il s'agisse d'une technologie robuste pour la détection de gènes de fusion connus et quasiment pathognomoniques d'un type tumoral avec la confirmation de gènes de fusion potentiels, l'utilité de FISH pour le dépistage des cancers avec des fusions NTRK est limitée, compte tenu de la multitude de partenaires pouvant être impliqués, surtout pour les types de tumeurs où ces fusions sont rares (14).

C. Réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR)

L'amplification PCR est une technique basée sur des acides nucléiques extraits de tissus tumoraux, amplifiant un gène cible en quelques heures, c'est-à-dire une séquence d'ADN connue et reconnue par des amorces oligonucléotidiques. Le gène cible est amplifié en présence d'un marqueur et il est ensuite détecté grâce à la l'émission du signal par ce marqueur. La RT-PCR est la technique qui permet la détection de l'ARN. Elle implique une conversion enzymatique initiale de l'ARN en ADN, catalysée par l'enzyme transcriptase inverse. L'ADN nouvellement généré est ensuite amplifié par PCR conventionnelle. Bien que les cibles initiales diffèrent pour la RT-PCR et la PCR, le produit de réaction final est toujours de l'ADN, ce qui est pratique pour les analyses moléculaires. Les tests PCR sont polyvalents et relativement faciles à mettre en place car les amorces sont faciles à obtenir. Les tests PCR peuvent être utilisés pour cibler n'importe quelle séquence génomique. La capacité de la PCR à amplifier les acides nucléiques est bien adaptée à la détection de marqueurs tumoraux (19).

La RT-PCR peut donc être utilisée pour détecter la présence d'ARN transcrit, pour détecter la présence d'une seule fusion oncogène pour laquelle les deux partenaires de fusion sont déjà connus. En raison du grand nombre de gènes partenaires potentiels dans les fusions NTRK, son utilité est limitée. Mais cette méthode a été utilisée principalement pour détecter les fusions ETV6-NTRK3 (18). Elle peut être réalisée relativement rapidement et à moindre coût ; cependant, ce type de test est limité à la détection d'une seule altération (17).

D. Séquençage Nouvelle Génération (NGS)

Le Séquençage Nouvelle Génération (NGS) est un nouvel outil de caractérisation moléculaire des tumeurs, puisque l'avènement des séquenceurs dit « à haut débit » ou « de nouvelle génération » a commencé à la fin des années 2000. Une biopsie est réalisée, permettant de récupérer le tissu tumoral qui est ensuite fixé au formol et inclus en paraffine. Une coupe micrométrique (5 à 10 µm) issue du bloc tissulaire paraffiné est apposée sur une lame de verre, permettant ainsi à l'anatomopathologiste de

repérer la tumeur. L'ADN peut être extrait de cette zone d'intérêt (7). Les gènes d'intérêt pour le séquençage sont isolés et amplifiés (18), puis l'ADN est chargé dans un séquenceur qui lit et analyse informatiquement cet ADN, afin de reconnaître les éventuels mutations et réarrangements géniques des cellules tumorales (bio-informatique).

Les méthodes NGS basées sur l'ARN ou sur l'ADN sont capables d'évaluer les fusions NTRK avec l'avantage de fournir d'autres informations moléculaires importantes, y compris la présence d'autres facteurs oncogènes, la charge de mutation tumorale et la surveillance des patients dans le cadre du développement de mutations de résistance (20). L'utilisation du NGS basé sur l'ADN pour surveiller l'évolution de la tumeur est donc utile chez les patients atteints de cancers positifs à la fusion NTRK et traités avec un traitement par inhibiteur de TRK. Des inconvénients incluent le délai d'exécution, qui est nettement plus long que l'IHC ou la FISH, et le fait le séquençage utilise plus de matériel tumoral que les autres méthodes précédemment citées (18).

Le séquençage d'ARN constitue une bonne approche pour la détection de novo des gènes de fusion qui sont transcrits, qui n'ont donc pas été décrits précédemment. Se baser sur l'ARN augmente la sensibilité de détection dans des échantillons de faible pureté tumorale (20) car les fusions de gènes sont souvent fortement exprimées dans les tissus. De plus, les introns sont épissés dans l'ARN, ce qui supprime les limites techniques de la couverture intronique. La détection de fusions au niveau de l'ARN fournit une preuve directe qu'elles sont transcrites de manière fonctionnelle, et l'analyse de la séquence épissée peut déterminer si la protéine serait traduite. Pour la méthode NGS basée sur l'ARN, celui-ci est d'abord convertie en ADN dit « complémentaire » par transcription inverse, avant que les séquences d'intérêt ne soient amplifiées (18).

Pourtant, le principale désavantage de cette méthode est lié à la nature instable de l'ARN, en particulier lorsqu'il s'agit d'échantillons FFPE archivés (plus anciens), car l'ARN fortement endommagé est composé de fragments trop courts pour être informatifs lors du séquençage, ce qui pourrait causer d'éventuels faux-négatifs. Un contrôle qualité adéquat est nécessaire (14). Les méthodes pour interroger la qualité de l'ARN peuvent être l'analyse de la distribution de la taille des fragments d'ARN et l'examen de l'amplification d'un gène domestique, c'est-à-dire, un gène qui est toujours exprimé sans mécanisme de régulation, dans un test quantitatif basé sur la PCR (18).

L'utilisation de tests ciblés est plus courante que le séquençage du transcriptome entier pour détecter les fusions affectant les gènes NTRK. Il existe des kits commerciaux prêts à l'emploi ainsi que des tests personnalisables (14).

Plusieurs panels incluant les fusions des gènes NTRK sont commercialisés. Voici deux exemples :

- *FoundationOne CDx* (FOUNDATION MEDICINE, INC. Cambridge, Massachusetts) est le premier test diagnostique compagnons basé sur les tissus, autorisé par la FDA (Food and Drug Administration), qui est cliniquement et analytiquement validé pour toutes les tumeurs solides. 20 indications sont autorisées par la FDA dans ce cadre, permettant aux cliniciens de déterminer si une thérapie ciblée pourra bénéficier à un patient en particulier, dont le Larotrectinib pour les fusions des gènes NTRK1, 2 ou 3. Ce test analyse 324 gènes (ADN), y compris les gènes recommandés par les lignes directrices dans les tumeurs solides (21).
- Le panel *FusionPlex Pan Solid Tumor v2* (Invitae Corporation, San Francisco, Californie) est un produit pour le NGS qui inclut des fusions et des variantes clés pertinentes pour les tumeurs solides et les sarcomes dans 137 gènes, pour détecter toutes les fusions associées aux gènes dans un seul produit de séquençage, même sans connaissance préalable des partenaires de fusion ou des points de rupture (22).

Il s'agit donc ici de séquencer des sections ciblées du génome, grâce à des panels d'ADN ciblés. Le but est de déterminer la séquence nucléotidique d'un ensemble de gènes où sont retrouvés des altérations oncogéniques.

Pour les tumeurs qui hébergent rarement des fusions NTRK, des approches basées sur le NGS de première ligne ou une approche en deux étapes avec IHC suivie de tests de séquençage sont indiquées (20). Le groupe de travail sur la recherche translationnelle et la médecine de précision de l'ESMO a émis plusieurs recommandations au sujet du schéma décisionnel à suivre pour les méthodes de détection des fusions NTRK à utiliser, et elles sont résumées dans la Figure 9.

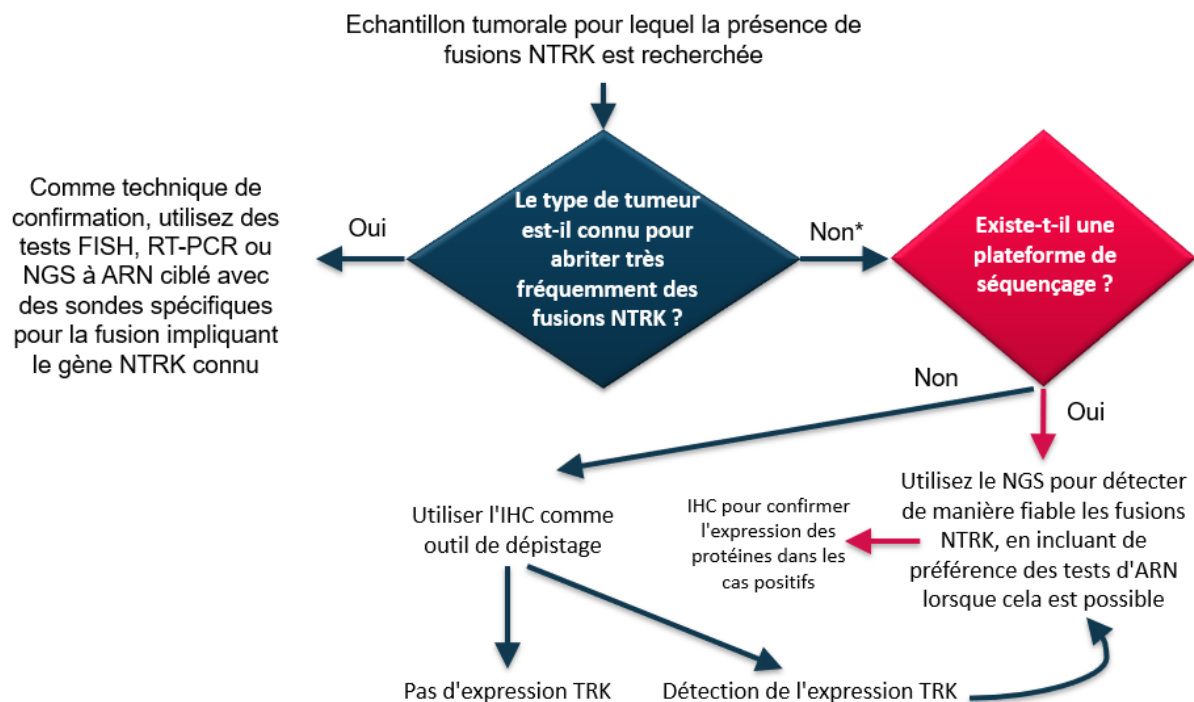


Figure 9 : Résumé des recommandations du groupe de travail sur la recherche translationnelle et la médecine de précision de l'ESMO (14).

**Cette population serait probablement représentée par "toute malignité à un stade avancé, en particulier si elle a été prouvée de type sauvage pour d'autres altérations génétiques connues testées en pratique courante, et surtout si elle est diagnostiquée chez de jeunes patients".*

E. Tests de génétique moléculaire en France

En France, 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire sont labélisées par l'Institut National du Cancer (INCa) et supportent le déploiement du NGS, technologie qui permet d'analyser simultanément un grand nombre de gènes, via des aides financières. L'objectif est d'avoir une bonne répartition territoriale de ces laboratoires pour que les prélèvements tumoraux puissent être rapidement pris en charge et analysés (Figure 10) (23), mais cette répartition sur le territoire français n'est pas encore assez riche et reste donc, pour le moment, non équitable.

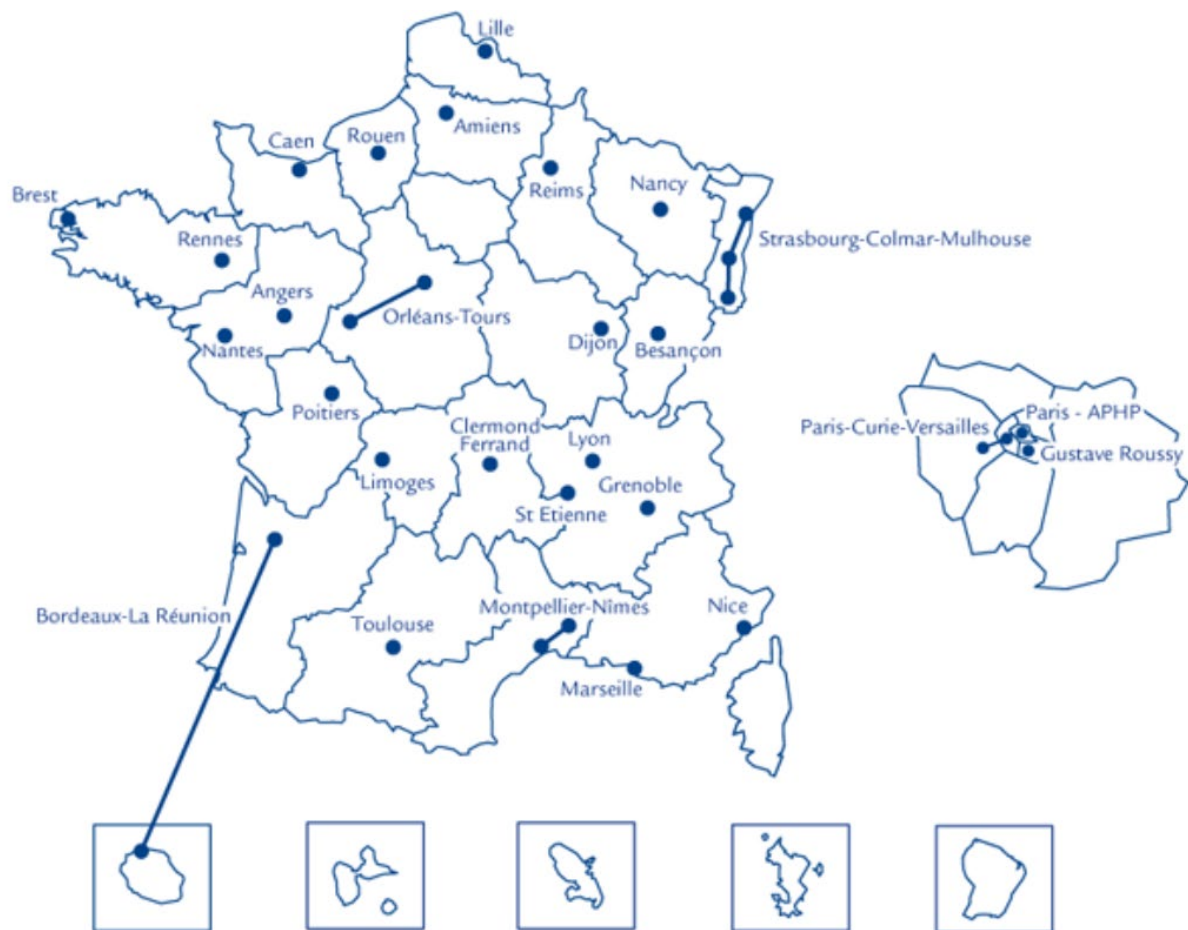


Figure 10 : Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers labélisées par l'INCa en France (23).

Les tests ne sont pas remboursés dans la pratique courante, mais il existe une prise en charge nationale via le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN), mis en place par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) qui dépend du Ministère de la Santé et de la Prévention. Comme indiqué dans l'instruction N° DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015, le principe général de ce référentiel est « *une prise en charge précoce et transitoire d'actes innovants de biologie médicale et d'anatomocytopathologie, conditionnée à la réalisation d'un recueil prospectif et comparatif de données, permettant la validation de l'efficacité clinique et de l'utilité clinique et médico- économique de ces actes innovants afin de faciliter leur évaluation ultérieure par la Haute Autorité de Santé (HAS), en vue d'une prise en charge par la collectivité, qu'elle soit de ville (NABM, CCAM) ou hospitalière* ». Chaque plateforme déclare chaque année les volumes d'activité des actes innovants pour obtenir un financement appelé MERRI G03 (Missions d'intérêt général d'enseignement, de recherche, de rôle de référence et

d'innovation G03) (24). Les dotations annuelles sont définies par arrêté ministériel. Il s'agit de financer par une enveloppe limitée des actes non encore évalués par la HAS. Dans la pratique, le nombre d'actes relevant de ce dispositif MERRI G03, système initialement conçu pour être provisoire, est largement supérieur au montant de l'enveloppe octroyée chaque année. Les établissements ne sont remboursés qu'à hauteur de 50% environ , conformément aux valorisations maximales présentées dans le Tableau 1 (25,26).

Code acte RIHN V2022	Libellé de l'acte RIHN	Valorisation maximale	Note de commentaire
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20 kb	882,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb	1 503,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb	2 205,90 €	Selon indications fixées par l'INCa et la DGOS

Tableau 1 : RIHN pour la génétique somatique des cancers concernant le NGS (24).

Partie 2 : Développement du Larotrectinib

Le cycle de vie d'un médicament est un processus long, coûteux et complexe, allant de la recherche fondamentale, aux essais chez l'Homme, en passant par la recherche sur des modèles biologiques et animales. Cette deuxième partie décrit le développement pré-clinique et clinique d'un produit innovant, le Larotrectinib.

I. Larotrectinib (ARRY-470, LOXO-101, VITRAKVI)

La première étape du développement d'un candidat médicament est appelée « recherche cognitive ». Elle se base sur des éléments structurels à l'échelle moléculaire et cellulaire par rapport à une cible physiologique connue pour être à l'origine d'une pathologie. C'est une recherche rationnelle qui est possible grâce au progrès de la génétique, puisque dans la majorité des cas, les mécanismes pathologiques sont identifiés au niveau du gène ou de ces produits de nature protéique. Il s'agit d'une étape de criblage qui mesure les interactions entre les candidats médicaments et les composés ciblés. Elle est suivie par une étape d'optimisation physico-chimique des candidats les plus spécifiques et sélectifs, qui seront ensuite testés en pré-clinique (27).

Le Larotrectinib, d'abord nommé ARRY-470, est un médicament qui a d'abord été découvert par l'entreprise Array BioPharma, puis vendu, en tant que candidat pré-clinique, au laboratoire pharmaceutique Loxo Oncology en 2013 via un accord de collaboration. Le produit est alors référencé sous l'appellation LOXO-101.

Dès 2013, Loxo Oncology annonçait développer un inhibiteur sélectif et puissant des récepteurs tyrosine kinases de la famille TRK, à la tête de son pipeline en développement clinique. Le lancement de la phase I est alors prévue pour 2014 (28).

Ensuite, le groupe pharmaceutique allemand Bayer a conclu une collaboration mondiale et exclusive avec Loxo Oncology, pour le développement et la

commercialisation du Larotrectinib en 2017 (29,30). À la suite de l'acquisition de Loxo Oncology par Eli Lilly and Company en février 2019, Bayer a obtenu les droits de licence exclusifs pour le développement et la commercialisation du Larotrectinib au niveau mondial, y compris aux États-Unis. Le promoteur pour les études cliniques est donc à présent le laboratoire Bayer, seul responsable du développement et de la commercialisation du Larotrectinib au niveau mondial (31). « Larotrectinib » est la dénomination commune internationale du produit, c'est-à-dire le nom international qui désigne la substance active. VITRAKVI est le nom commercial.

II. Données pré-cliniques

Le développement préclinique d'un candidat médicament permet d'acquérir des connaissances essentielles et d'évaluer son activité in vitro et surtout in vivo, dans des modèles vivants non humains. Il est principalement mené chez l'animal, avant d'envisager toute administration chez l'Homme. La pharmacologie (le mécanisme d'action), la pharmacocinétique (le devenir du produit au sein d'un organisme vivant) et la toxicologie (les tissus cibles et les limites de dose toxiques) sont étudiées, et les résultats obtenus font partie du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du futur médicament. Ces essais établissent les premiers niveaux de dose à administrer lors des essais cliniques (32).

Voici quelques exemples de données pré-cliniques reportés dans la littérature scientifique.

Des tests de prolifération tumorale ont été effectués dans trois modèles de lignées cellulaires hébergeant des fusions des gènes NTRK. Par définition, ces cellules tumorales faisant partie d'une lignée cellulaire, constituent une population homogène, qui provient de la même souche. Au sein d'une même lignée cellulaire, les cellules sont génétiquement identiques :

- La lignée cellulaire CUTO-3.29 dérivée d'un adénocarcinome pulmonaire hébergeant une fusion MPRIP-NTRK1 ;

- La lignée cellulaire KM12 issue d'un cancer colorectal hébergeant une fusion TPM3-NTRK1 ;
- La lignée cellulaire MO-91 dérivée d'un patient atteint d'une leucémie myéloïde aiguë hébergeant une fusion ETV6-NTRK3.

La mesure de la prolifération des cellules tumorales après traitement avec le Larotrectinib a démontré une inhibition dose-dépendante de la prolifération cellulaire dans les trois lignées cellulaires (Figure 11), avec une inhibition de la phosphorylation de plusieurs oncoprotéines issues de fusions NTRK. Concernant la mesure de l'efficacité de l'inhibition, la concentration inhibitrice médiane était inférieure à 100 nmol/l pour la lignée cellulaire CUTO-3.29 et inférieure à 10 nmol/l pour les lignées KM12 et MO-91. La puissance de l'activité de la molécule à faible dose, pour inhiber la moitié du processus biologique de prolifération cellulaire, est bien démontré par cet essai pré-clinique. De plus, le Larotrectinib n'a pas d'effet sur des lignées cellulaires dépourvues d'une fusion du gène NTRK (33,34).

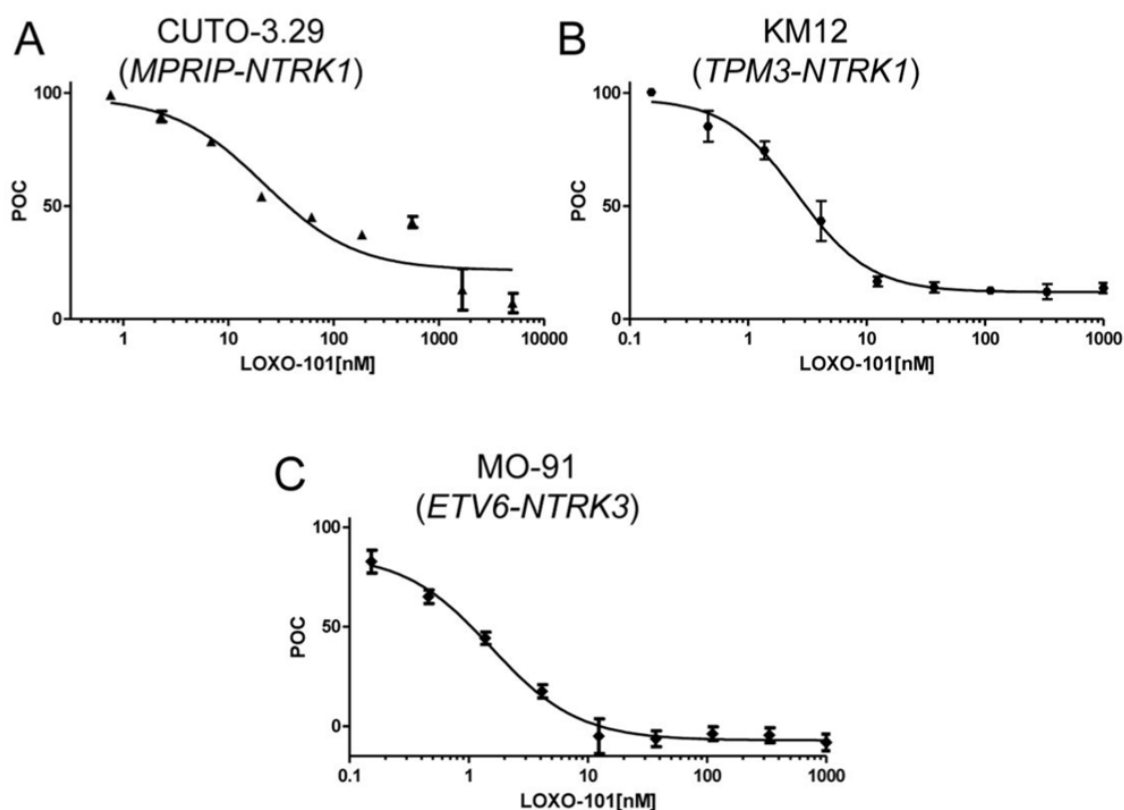


Figure 11 : Inhibition dose-dépendante avec le Larotrectinib de cellules cancéreuses présentant l'oncogène TRK, démontrée dans 3 modèles de lignées cellulaires [CUTO-3.29 (A), KM12 (B) et MO-91 (C)] (34).

POC : Percent of control

Le Larotrectinib a ensuite été testé dans des modèles murins de xénogreffe *in vivo* hébergeant des fusions NTRK (injection de cellules KM 12 à des souris nudes athymiques qui ont un système immunitaire déficient, dû à un nombre réduit de Lymphocytes T). Par définition, une xénogreffe est la transplantation d'un greffon d'un donneur à un receveur, issus de deux espèces biologiquement différentes. Les résultats sont présentés à la Figure 12. Administré par voie orale chez ces souris, il a également démontré une inhibition significative de la croissance tumorale dose-dépendante dans ce modèle de xénogreffe colorectale KM12 (34).

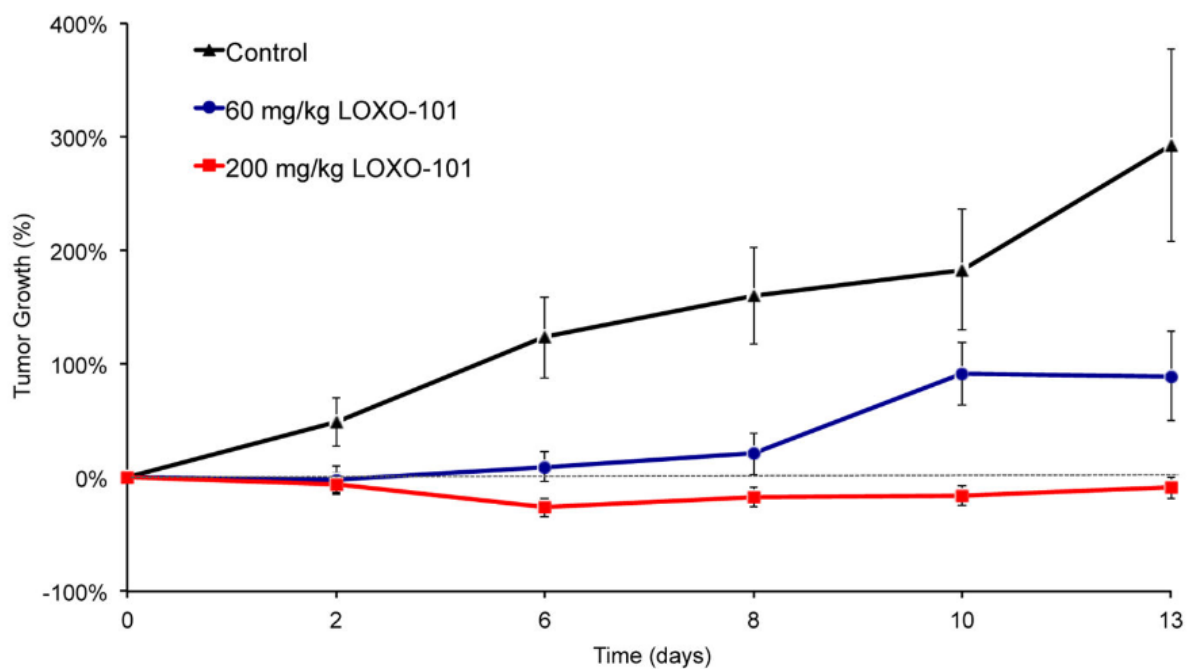


Figure 12 : Le Larotrectinib (LOXO-101) inhibe la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe colorectale KM12 (34).

En conclusion, ces tests précliniques prouvent que le Larotrectinib inhibe efficacement la prolifération tumorale *in vitro* et *in vivo*, uniquement lorsqu'une fusion du gène NTRK est présente.

III. Développement clinique

Après les essais pré-cliniques, les essais cliniques constituent la dernière étape du développement d'un médicament. Les études cliniques sont indispensables pour la mise sur le marché d'un médicament. Les participants à ces essais bénéficient alors d'un accès précoce à des traitements innovants, dans les meilleures conditions de sécurité et avant leur commercialisation, et ils participent ainsi à leur accès au marché. Il s'agit d'une recherche pratiquée sur l'Homme afin d'évaluer les potentiels bénéfices et risques d'un traitement expérimental, impliquant la participation de personnes volontaires, malades ou saines. Ces études fournissent les principales données utilisées dans l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité d'un nouveau produit, établissant et/ou vérifiant certaines données comme : les modalités d'absorption, de distribution ou d'élimination du médicament (données pharmacocinétiques) ; son mécanisme d'action (données pharmacodynamiques) ; son efficacité et son profil de sécurité (35–37).

La recherche clinique se déroule habituellement en plusieurs phases. La phase I a pour objectifs la sécurité du médicament et la collecte des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, via l'inclusion d'un petit nombre de personnes. 70% des produits expérimentés en phase I passent ensuite en phase II. Les essais de phase II ont pour but de démontrer l'efficacité du traitement en déterminant sa posologie optimale. Le traitement expérimental sera testé ici sur un nombre plus important de patients. Un tiers des médicaments expérimentaux continuent leur développement clinique avec une phase III, qui précise le rapport bénéfices/risques par rapport aux thérapies éventuellement existantes. Finalement, entre 70 et 90% des nouveaux médicaments sont retenus pour une demande d'AMM à la suite d'une phase III. Une toute dernière étape, la phase IV de la recherche clinique, s'effectue en post-AMM pour une surveillance à long terme et à grande échelle. Les effets indésirables très rares, non reportés en phase d'essais, sont détectés. Cette dernière phase garantit le bon usage du médicament et poursuit la pharmacovigilance du nouveau médicament (35,36).

A. Premier essai de phase I

Le développement clinique du Larotrectinib a débuté en mai 2014 avec l'inclusion du premier patient dans l'étude de phase I de l'inhibiteur oral TRK, chez les patients adultes atteints de tumeurs solides. Les objectifs de ce premier essai clinique, implémenté aux États-Unis, étaient de déterminer le profil de sécurité du traitement à l'étude administré par voie orale, incluant la dose maximale tolérée (MTD), son profil pharmacocinétique, sa dose recommandée et son efficacité (38,39). La MTD est « *la dose la plus élevée de médicament pouvant être administrée sans provoquer d'effets indésirables inacceptables [...]. Déterminée dans des études de phase I, la MTD est souvent définie par la toxicité dose-limitante (DLT) survenant chez au moins 2 patients sur 6, de sorte qu'une nouvelle augmentation de la dose n'est pas réalisée* » (40).

Un an plus tard, des premiers résultats d'efficacité clinique du Larotrectinib sont publiés concernant un premier patient inclus dans cette étude de phase I, et pour lequel une fusion du gène NTRK avait été démontrée. La tumeur d'une femme de 41 ans atteinte d'un sarcome des tissus mous, métastatique au poumon, s'est avérée héberger une fusion du gène LMNA-NTRK1, codant pour une oncoprotéine de fusion fonctionnelle LMNA-TRKA. En mars 2015, cette patiente étant éligible, elle a donné son consentement éclairé écrit pour sa participation. Elle a donc reçu 100 mg de Larotrectinib deux fois par jour (BID). Une régression tumorale clinique rapide a été observée, puisque dès la fin du premier mois de traitement, la patiente était en réponse partielle selon les critères d'évaluation RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 (41), avec une nette amélioration de ses métastases pulmonaires. Ensuite, sur le scanner réalisé 4 mois après le début du traitement, les plus grandes lésions tumorales avaient pratiquement disparu (Figure 13). De plus, la patiente n'a pas eu d'évènement indésirable relié au Larotrectinib, et l'oxygénothérapie n'était plus nécessaire pour le traitement symptomatique de sa dyspnée (34).

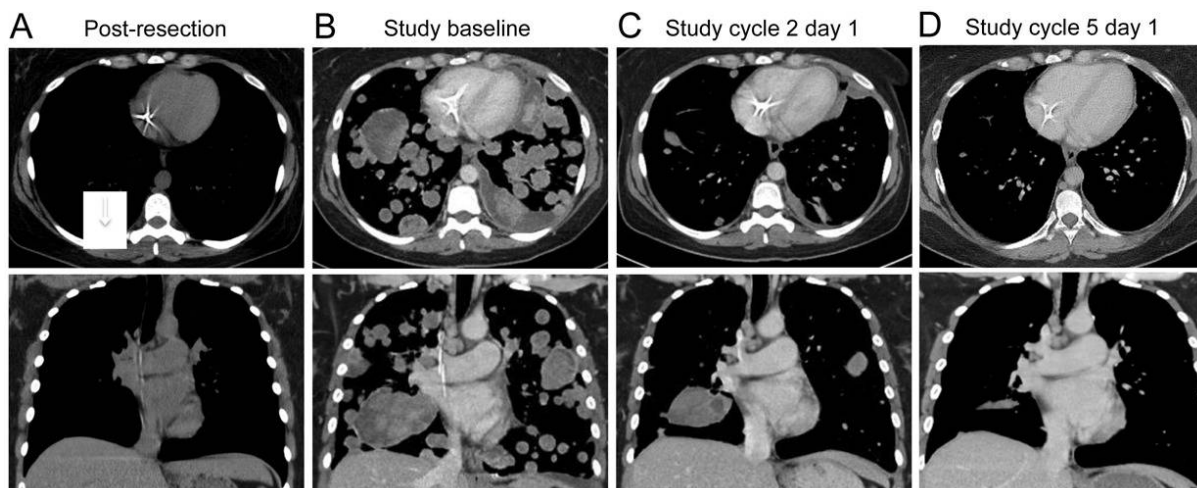


Figure 13 : Présentation d'une réponse radiologique d'une patiente atteinte d'un sarcome des tissus mous (LMNA-NTRK1) après résection (A), pendant l'étude de phase I évaluant le Larotrectinib, 1 mois (C) puis 4 mois (D) après le début du traitement (B) (42).

Concernant une évaluation tumorale effectuée selon les critères RECIST version 1.1 : il s'agit de lignes directrices révisées et publiées en 2009 dans le *European Journal of Cancer*. La réduction de la tumeur (réponse objective : réponse complète ou partielle) et la progression de la maladie sont des critères d'évaluation indispensables dans les essais cliniques. Cette approche standard de la mesure des tumeurs solides homogénéise les pratiques, et fournit les définitions pour évaluer les changements de taille des lésions tumorales, à utiliser dans les essais cliniques, pour les cancers chez l'adulte et l'enfant. Depuis, les critères RECIST ont été largement adoptés et sont largement utilisés dans les essais cliniques en oncologie (43,44).

Finalement, 70 patients ont été inclus dans cet étude avec escalade de dose, entre le mois de mai 2014 et le mois d'août 2017, dont 8 patients chez lesquels une fusion du gène NTRK a été identifiée. La première partie de l'étude a d'abord permis d'établir la dose recommandée par escalade de dose. En effet, une première dose sûre de 50mg une fois par jour (QD), basée sur les études de toxicités effectuées chez l'animal, a été administrée à 4 patients dans la cohorte n°1. Une DLT a été reportée chez l'un des 6 premiers patients traités à la dose de 100 mg BID dans la cohorte n°3 (vertiges), puis chez l'un des 7 patients de la cohorte n°4 (augmentation des transaminases), et enfin, chez l'un des 6 patients dans la cohorte n°5 (vertiges). Les résultats de cette phase d'escalade de dose sont résumés dans la Figure 14. En définitive, la MTD n'a pas été atteinte, et la dose de 100 mg BID a été choisie comme dose recommandée

pour la suite du développement clinique de ce médicament, en se basant sur les résultats de cette phase I : tolérance du traitement expérimental, paramètres pharmacocinétiques, et durabilité de la réponse tumorale chez les patients présentant des fusions NTRK, observée suite à l'extension de la cohorte n°3 (39).

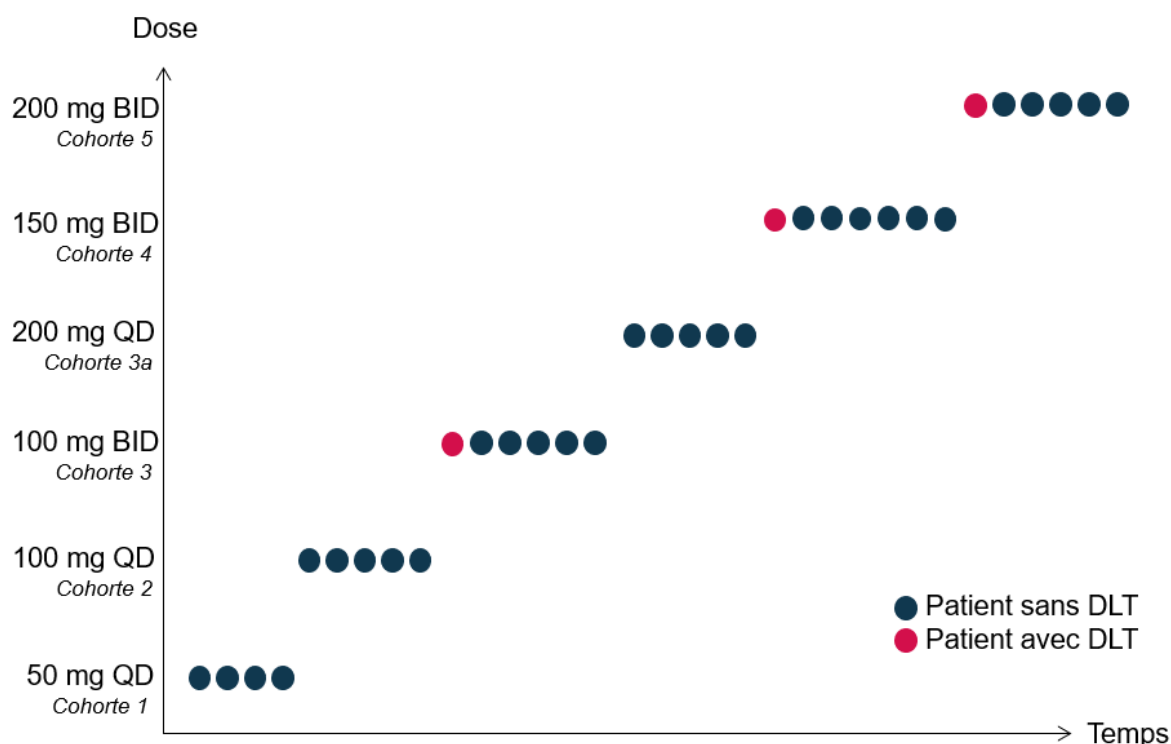


Figure 14 : Phase I Escalade de dose du Larotrectinib chez l'adulte (39).

La DLT a été évaluée au cours de la phase d'escalade de dose et a été définie comme l'un des événements indésirables suivants apparus sous traitement, s'ils sont survenus au cours du premier cycle (28 jours de traitement) :

- Une toxicité non hématologique de grade 3 ou 4, à l'exception de la fatigue, de l'asthénie, des nausées ou d'autres symptômes constitutionnels gérables ;
- Des vomissements ou des diarrhées de grade 3 ou 4 persistant plus de 24 heures ;
- Toute toxicité, quel que soit son grade, entraînant l'arrêt ou une réduction de la dose de Larotrectinib ;
- Une thrombocytopénie de grade 4, ou de grade 3 avec saignement de grade 1 ou plus ;
- Une anémie de grade 4 durant plus de 7 jours ;
- Ou une neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours.

En effet, la phase d'escalade de dose a été suivie d'une phase d'extension de la cohorte n°3 chez les patients adultes atteints de tumeurs solides avec une fusion du gène NTRK, où les patients ont reçu la dose recommandée précédemment choisie.

Concernant l'efficacité selon les investigateurs, sur les 67 patients évaluable selon les critères RECIST version 1.1 (41), 8 ont répondu au traitement antitumorale. Cependant, et toujours selon les investigateurs, 7 patients ont répondu sur les 8 patients atteints de tumeurs solides ayant une fusion du gène NTRK (38,39). Plus de détails sur ces résultats sont reportés dans le Tableau 2.

Début 2019, le recrutement était terminé, mais l'étude est restée active jusqu'en 2021, au moment où les patients n'étaient plus suivis dans le cadre de l'étude, l'étude étant arrivée à son terme (38).

Titre de l'étude / Phase	<i>A Phase I Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Adult Patients With Solid Tumors</i>	
ClinicalTrials.gov no.	NCT02122913	
Date "cut-off" *	19 Février 2018	
Population N = 70 patients inclus	67 patients évaluable^{**}	8 patients présentant une fusion du gène NTRK^{***}
Taux de réponse globale**** évalué par les investigateurs	12% (8/67)	88% (7/8) IC95% 47-100 Dont 2 réponses complètes, 5 réponses partielles et une réponse stable
Revue radiologique centralisée indépendante	Taux de réponse globale	100% IC95% 63-100 Dont 2 réponses complètes et 6 réponses partielles
	Durée médiane de suivi	27,0 mois
	Durée médiane d'apparition de la réponse	1,9 mois
	Durée médiane de la survie	Non atteinte
	Localisation de la tumeur (nombre de patients)	Cancer des glandes salivaires (3) GIST (2) Cancer de la thyroïde (1) Sarcome des tissus mous (1) Cancer du poumon (1)

Tableau 2 : Résultats sur quelques critères d'évaluation secondaires de l'essai clinique de Phase I (39).

* Date à laquelle les nouvelles données ont cessé d'être prises en compte.

** 2 patients ont été exclus car leur maladie n'était pas mesurable.

*** dont un patient présentant une amplification du gène NTRK1.

**** Comprend les réponses complètes et les réponses partielles selon RECIST version 1.1.

B. Etude de phase II

L'étude NAVIGATE est une étude panier (« basket study ») de phase II portant sur l'inhibiteur de TRK le Larotrectinib administré par voie orale chez des patients adultes atteints de tumeurs exprimant un gène de fusion NTRK (45).

Les études cliniques de type « basket » évaluent l'efficacité d'un médicament, en fonction de son mode d'action et de sa cible moléculaire (Figure 15), plutôt qu'en fonction d'une localisation tumorale donnée, et d'une histologie spécifique (46).

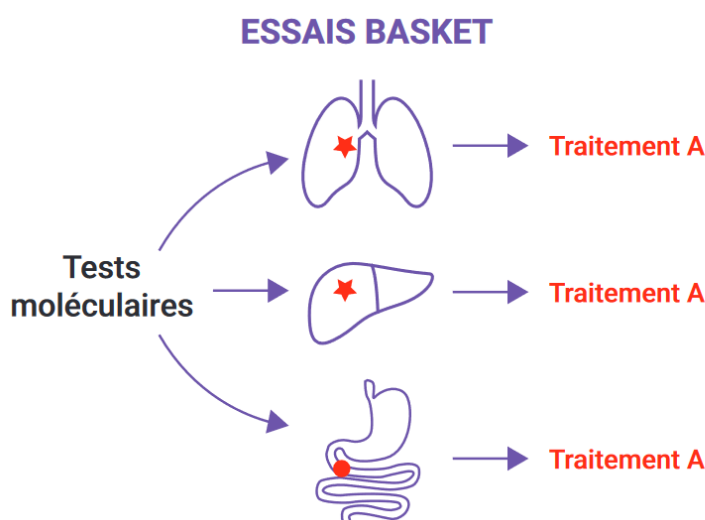


Figure 15 : Principe des essais cliniques « basket » : un même médicament peut être étudié pour des cancers de localisations différentes, mais ayant une même anomalie génomique (46).

NAVIGATE est une étude multicentrique internationale. En 2015, elle est constituée de 8 cohortes de patients atteints de tumeurs portant des fusions NTRK :

- Le cancer du poumon non à petites cellules (cohorte n°1),
- Le cancer de la thyroïde (cohorte n°2),
- Le sarcome (cohorte n°3),
- Le cancer colorectal (cohorte n°4),
- Le cancer des glandes salivaires (cohorte n°5),
- Le cancer biliaire (cohorte n°6),
- La tumeur primitive du SNC (cohorte n°7),
- Et une dernière cohorte qui concerne les autres histologies (cohorte n°8).

Depuis le début de l'étude, de nombreux changements ont été effectués au niveau du protocole de l'étude concernant le recrutement. Par exemple :

- La création d'une nouvelle cohorte n°9 : elle concerne les patients qui ont eu une analyse génétique de leur tumeur via un laboratoire qui n'avait pas la certification requise ;
- Il y a eu la possibilité d'inclure des patients plus jeunes, à partir de 12 ans, avant de remettre la limite d'âge à 18 ans ;
- Plusieurs cohortes ont été fermées au recrutement de nouveaux patients : les cohortes n°1, 2, 3, 5, 6, 7 et 9.
- Le design « basket » de l'étude a ensuite été remanié, pour la création de nouvelles cohortes prospectives permettant le recrutement de nouveaux patients atteints d'un cancer du poumon, d'un mélanome, d'un cancer colorectal, d'un cancer du sein non sécrétoire, en plus d'un recrutement concernant les autres types de tumeurs, mais en excluant les types de tumeurs déjà bien représentés dans l'étude par rapport aux inclusions précédentes (45).

Tous ces changements successifs ont pour objectif d'augmenter le nombre de patients dans les types de cancers courants, où les fusions NTRK sont très rares, pour respecter les engagements pris auprès des autorités réglementaires, dans le cadre des demandes d'AMM.

L'étude NAVIGATE est actuellement toujours en cours de recrutement (45).

Les résultats de cette étude ont directement été poolés avec les deux autres études (phase I chez l'adulte, et phase I/II chez l'enfant), et ils seront présentés dans une autre sous-partie (47,48).

C. Etude pédiatrique

L'étude SCOUT est un essai de phase I/II portant sur l'inhibiteur de TRK, le Larotrectinib, administré par voie orale, chez des enfants atteints de tumeurs solides avancées ou primitives du système nerveux central. Elle a débuté en décembre 2015. Son objectif principal pour sa phase I est de déterminer la sécurité d'emploi du Larotrectinib, administré par voie orale, y compris la DLT, chez des enfants atteints de tumeurs solides avancées ou primitives du système nerveux central. Cette première partie vise donc à déterminer quelle dose de ce traitement est sans danger pour les enfants, grâce aux données de pharmacocinétique (notamment l'absorption du produit chez les enfants, et son métabolisme). D'autre part, l'objectif principal pour la phase II est de déterminer le taux de réponse global tel que déterminé par un comité d'examen radiologique indépendant. Ce taux de réponse global est évalué en fonction de la proportion de patients dont la meilleure réponse globale confirmée est une réponse complète ou une réponse partielle, après un traitement par Larotrectinib chez des enfants, atteints d'un cancer avancé porteur d'une fusion impliquant un gène de fusion NTRK. Cette deuxième partie permet d'étudier dans quelle mesure et pendant combien de temps différents types de cancer chez l'enfant répondent au traitement par Larotrectinib (49).

Les patients éligibles sont âgés de 1 mois à 21 ans et sont atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique, ou d'une tumeur primaire du système nerveux central, ayant rechuté, progressé ou eu une réponse inadéquate aux traitements déjà disponibles, et pour lesquels aucun traitement curatif systémique standard n'existait, quelle que soit l'histologie. La présence d'une fusion TRK n'était pas requise, sauf pour les nourrissons de moins de 1 an. Cependant, les tests recherchant une fusion du gène NTRK ont été effectués localement avant l'inclusion des patients, ce qui a entraîné un recrutement plus important des patients présentant ce type de fusion par les investigateurs (50).

Comme pour la phase I chez l'adulte, l'étude SCOUT a permis d'établir la dose recommandée chez l'enfant par escalade de dose, via 3 cohortes avec 3 dosages différents (Figure 16). Pour les deux premières cohortes, des nomogrammes de dosage ont été utilisés pour attribuer les doses aux enfants inclus dans l'étude SCOUT. Il s'agit de modélisation par simulation, basée sur l'âge, le poids, et ajustée à

la surface corporelle pour les enfants de moins de 6 ans, afin d'avoir l'équivalence de la dose 100 mg BID et 150 mg BID chez l'adulte. Le protocole de l'essai a ensuite été modifié en septembre 2016, afin d'ouvrir une troisième cohorte pour que les enfants inclus puissent recevoir une dose de 100 mg/m² BID (avec un maximum de 100 mg/dose), quel que soit leur âge (50). La MTD n'a pas été atteinte. En 2017, à la suite de la fin du recrutement dans la cohorte 3, ce niveau de dose (100 mg/m² BID, avec un maximum de 100 mg/dose) a été choisi comme étant la dose recommandée pour la phase II chez les patients pédiatriques, sur la base de paramètres pharmacocinétiques similaires à ceux reportés chez les adultes traités avec la même dose. Ce dosage était d'ailleurs déjà associé à un bénéfice clinique chez l'adulte (50).

Quelques résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 3.

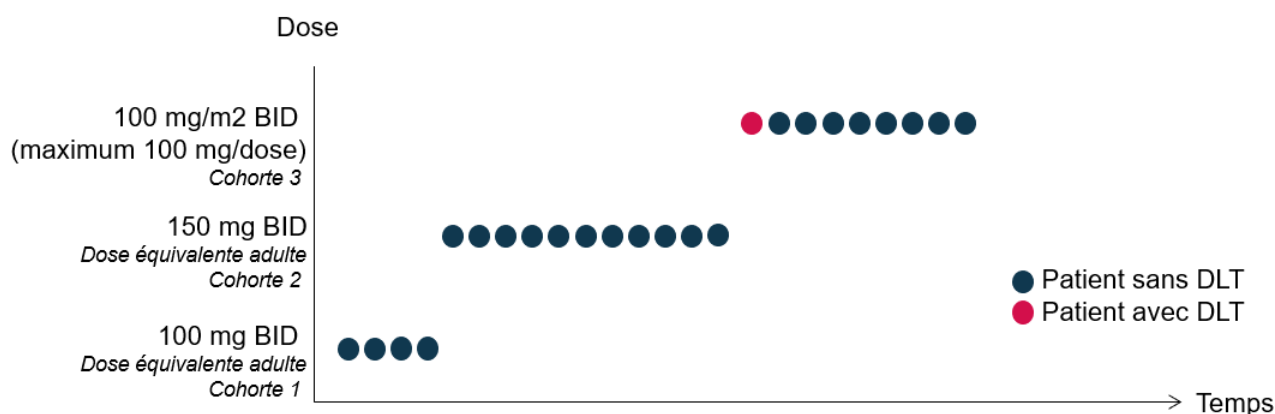


Figure 16 : Phase I Escalade de dose du Larotrectinib chez l'enfant (50).

La DLT a été définie comme l'un des événements indésirables suivants apparus pendant le traitement, s'ils sont survenus au cours du premier cycle et s'ils ont été évalués comme étant reliés au Larotrectinib :

- Une toxicité non hématologique de grade 3 ou plus, à l'exception de la fatigue ou des nausées de grade 3, ou des vomissements ou diarrhée de grade 3 ou 4 persistant moins de 48 heures ;
- Toute toxicité, quel que soit son grade, entraînant l'arrêt ou la réduction de la dose de Larotrectinib ;
- Une thrombocytopénie de grade 4 ou thrombocytopénie de grade 3 avec saignement de grade 1 ou plus ;
- Une anémie de grade 4 durant plus de 7 jours ;
- Une neutropénie de grade 4 durant plus de 7 jours.

Titre de l'étude / Phase	<i>A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children (SCOUT)</i>	
ClinicalTrials.gov no.	NCT02637687	
Date "cut-off" *	17 Juillet 2017	
Population N = 24 patients inclus	22 patients évaluable^{**}	15 patients présentant une fusion du gène NTRK^{***}
Taux de réponse globale ^{**} évalué par les investigateurs	64% (14/22) IC95% 41-83	93% (14/15) IC95% 68-100 Dont 4 réponses complètes, 10 réponses partielles et une réponse stable
Revue radiologique centralisée indépendante	Taux de réponse globale	93% (14/15) IC95% 68-100 Dont 2 réponses complètes et 12 réponses partielles
	Durée médiane d'apparition de la réponse	1,7 mois
	Durée médiane de la survie	Non atteinte
	Localisation de la tumeur (nombre de patients)	Fibrosarcome infantile (8) Autre sarcome des tissus mous (7)

Tableau 3 : Résultats sur quelques critères d'évaluation de l'essai clinique de Phase I chez les enfants (50).

* Date à laquelle les nouvelles données ont cessé d'être prises en compte.

** 2 patients ont été exclus car leur maladie n'était pas mesurable.

*** Comprend les réponses complètes et les réponses partielles selon RECIST version 1.1.

Comme pour l'étude de phase I chez les adultes, la phase d'escalade de dose de l'essai SCOUT a uniquement été conduite aux États-Unis. La phase d'extension de SCOUT, comme pour l'étude NAVIGATE, est multicentrique et a été implémentée dans plusieurs pays à travers le monde (Tableau 4).

NAVIGATE		SCOUT	
États-Unis	Italie	Australie	République de Corée
Argentine	Japon	Canada	Pays-Bas
Australie	Corée	Chine	Pologne
Belgique	Norvège	Tchéquie	Fédération Russe
Brésil	Pologne	Danemark	Espagne
Canada	Portugal	France	Suède
Chine	Fédération Russe	Allemagne	Suisse
Colombie	Singapour	Irlande	Turquie
Tchéquie	Slovaquie	Israël	Ukraine
Danemark	Espagne	Italie	Royaume-Uni
France	Suède	Japon	États-Unis
Allemagne	Taiwan		
Grèce	Turquie		
Hongrie	Ukraine		
Inde	Royaume-Uni		
Irlande			

Tableau 4 : Pays participants aux essais cliniques NAVIGATE et SCOUT (49,51).

D. Résultats globaux d'efficacité et de sécurité

Une première publication des résultats combinés de ces essais cliniques regroupe 55 patients ayant été traités avec le Larotrectinib pour 17 types de tumeurs positives à une fusion NTRK, et étant âgés de 4 mois à 76 ans. Cette analyse groupée de ces essais cliniques fait partie intégrante du programme de développement du Larotrectinib depuis le départ, du fait de la rareté des fusions NTRK. D'ailleurs, les premiers dossiers de demande d'AMM se basent sur ces résultats. A la date du 17 juillet 2017, le taux de réponse globale évalué par un comité de revue radiologique indépendant, était de 75% (IC95% 61-85), incluant 7 réponse tumorale complète, et 34 réponses partielles. Par contre, le taux de réponse globale évalué par les investigateurs, était de 80% (IC95% 67-90) (47).

En janvier 2017, Loxo Oncology a établi une collaboration avec le NCI Formulary aux États-Unis (52). Ce partenariat public-privé entre le *National Cancer Institute* (NCI) et une dizaine de sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques aux États-Unis, permet l'utilisation du Larotrectinib dans d'autres essais cliniques. Cette collaboration permet aux chercheurs des centres de cancérologie désignés par le NCI d'avoir un accès plus rapide à 31 agents anticancéreux autorisés et expérimentaux. Le NCI Formulary accélère la disponibilité de traitements plus efficaces pour les patients atteints de cancer (53).

Puis, le 19 février 2019, d'autres résultats poolés sont publiés comprenant cette fois 159 patients, âgés de 1 mois à 84 ans (Tableau 5). 121 patients ont répondu au traitement à l'étude sur les 153 patients évaluable (6 patients sans évaluation tumorale post-baseline) dont 24 réponses complètes observées (48).

Titre de la publication / Phase	<i>Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase I/II clinical trials</i>	
ClinicalTrials.gov no.	NCT02122913 / NCT02637687 / NCT02576431	
Date "cut-off" *	19 Février 2019	
Population N = 159 patients inclus présentant une fusion du gène NTRK	<i>Fusions NTRK1, NTRK2 ou NTRK3 avec 29 gènes de fusion différents.</i> <u>Localisation de la tumeur (nombre de patients) :</u> Fibrosarcome infantile (29) GIST (4) Autre sarcome des tissus mous (36) Cancer de la thyroïde (26) Cancer des glandes salivaires (21) Cancer du poumon (12) Cancer du côlon (8) Mélanome (7) Cancer du sein (5) Sarcome des os (2°) Cholangiocarcinome (2) Cancer du pancréas (2) Cancer de l'appendice (1) Néphrome mésoblastique congénital (1) Neoplasme hépatocellulaire (1) Cancer de la prostate (1) CUP (1)	
Critères évalués par les investigateurs pour 153 patients évaluable	Taux de réponse globale **	79% (121/153) IC95% 72-85 • Adultes : 73% • Enfants : 92%
	Durée médiane de suivi	12,9 mois
	Durée médiane d'apparition de la réponse	1,8 mois
	Durée médiane de la survie	44,4 mois
	Durée médiane de la survie sans progression	28,3 mois
	Nombre de lignes précédentes de traitement anti-cancéreux systémique (%)	0 (22%) 1 (30%) 2 (21%) ≥3 (26%)

Tableau 5 : Résultats combinés sur quelques critères d'évaluation des essais cliniques de Phase I/II chez les enfants et les adultes (48).

* Date à laquelle les nouvelles données ont cessé d'être prises en compte.

** Comprend les réponses complètes et les réponses partielles selon RECIST version 1.1.

Concernant la tolérance du traitement, l'analyse de sécurité a pris en compte tous les patients (adultes et enfants) ayant reçu le Larotrectinib, sans prendre en compte le statut de fusion NTRK (260 patients au 19 février 2019). Les effets secondaires sont principalement de grade 1 ou 2. Ceux de grade 3 ou 4 reliés au Larotrectinib sont rares (augmentation de l'alanine aminotransférase, anémie, et diminution des neutrophiles). 5% des patients traités ont eu un événement indésirable grave qui était relié au Larotrectinib (augmentation de l'alanine/aspartate aminotransférase et nausée) (48).

En conclusion, le développement clinique du Larotrectinib s'est déroulé en parallèle chez une population adulte et une population pédiatrique. Les fusions TRK définissent un sous-groupe moléculaire unique de tumeurs solides avancées chez les enfants et les adultes pour lesquels le Larotrectinib est hautement actif. Des réponses durables ont été observées, sans tenir compte de l'âge du patient, de l'histologie tumoral et des caractéristiques de la fusion. Le profil des effets secondaires du Larotrectinib suggère que l'administration à long terme est sûr pour les patients, étant donné que les essais cliniques prouvent la bonne tolérance du traitement à l'étude (47,48).

De plus, les données collectées sont d'autant plus rassurantes que les résultats d'efficacité sont stables dans le temps, au fur et à mesure des analyses statistiques, et les évaluations indépendantes concordent avec les évaluations tumorales des centres investigateurs. Il faut surtout noter que des taux de réponse globale aussi élevés sont remarquables, et qu'aucun essai clinique de phase III n'a été conduit avant la mise sur le marché du Larotrectinib.

IV. Résistance acquise

Un mécanisme de résistance acquise a été démontré pour plusieurs patients au cours des essais cliniques. Cette résistance se définit comme étant une progression de la maladie, pendant le traitement par un inhibiteur de TRK, après une réponse objective documentée ou une maladie stable pendant au moins 6 mois. Des mutations du domaine kinase du gène NTRK impliqué dans la fusion ont été identifiées, après la progression tumorale. Ce type de mutation interfère avec la liaison du médicament sur sa cible (47).

En conséquence, la question d'une détection précise et efficace des altérations géniques des tumeurs est importante car souvent les cliniciens et autres acteurs de la santé n'ont qu'une seule opportunité de décider quel inhibiteur de TRK sélectionner pour les patients, en raison du risque de résistance acquise (17).

Un inhibiteur des protéines TRK de nouvelle génération surmonte la résistance acquise, survenue après une inhibition antérieure de ces mêmes récepteurs, chez les patients atteints de tumeurs solides positives à la fusion NTRK. La molécule LOXO-195, appelé Selitrectinib, est un inhibiteur sélectif des récepteurs TRK, dédié aux cas de mutations récurrentes du domaine kinase qui ont été identifiées chez plusieurs patients. L'activité du Selitrectinib a été confirmée par des tests enzymatiques et cellulaires, et via des modèles de tumeurs *in vivo*. Comme preuve de concept, les deux premiers patients, qui ont développé des mutations de résistance, à la suite d'un traitement par Larotrectinib, ont ensuite été traités avec le Selitrectinib. Les réponses tumorales ont été rapides et la prise de ce nouveau médicament a prolongé la durée globale du contrôle de leur maladie (54). Un essai clinique de phase I/II est en cours chez l'enfant et chez l'adulte (Tableau 6).

Comme pour le Larotrectinib, et à la suite de l'acquisition de Loxo Oncology par Eli Lilly and Company en février 2019, Bayer a obtenu les droits de licence exclusifs pour le développement et la commercialisation du Selitrectinib au niveau mondial (31).

Titre de l'étude / Phase	ClinicalTrials.gov no.	Statut
<i>An Open-label, Non-randomized, Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Selitrectinib (BAY 2731954) and Food Effects in Healthy Adult Male Participants</i>	NCT04275960	Terminée (24 sujets inclus)
<i>An Open-label, Phase I Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect and Pharmacokinetic Linearity of 2 New Tablet Formulations (Adult and Pediatric) of Selitrectinib (BAY 2731954) in Relative to Oral Suspension and the Liquid Service Formulation in Healthy Adult Participants</i>	NCT04771390	Terminée (52 sujets inclus)
<i>A Phase I/II Study of the TRK Inhibitor Selitrectinib in Adult and Pediatric Subjects With Previously Treated NTRK Fusion Cancers</i>	NCT03215511	Active, ne recrutant pas (81 sujets inclus)

Tableau 6 : Résumé des essais cliniques évaluant le Selitrectinib (55–57).

Partie 3 : Accès au marché du Larotrectinib

I. Autorisations aux États-Unis

La FDA, Food and Drug Administration, est une agence du département américain de la santé et des services sociaux, qui protège la santé publique en garantissant l'efficacité et la sécurité des médicaments, des vaccins et autres produits biologiques à usage humain et vétérinaire, et des dispositifs médicaux. L'agence est également responsable de la sécurité des produits alimentaires, des compléments alimentaires, des cosmétiques, des produits émettant des radiations et de la réglementation des produits du tabac (58).

La FDA a autorisé la mise sur le marché accélérée du Larotrectinib sous le nom commercial VITRAKVI, le 26 novembre 2018. Cette autorisation accélérée permet à la FDA d'autoriser des médicaments dans le traitement de maladies graves, afin de répondre à un besoin médical non satisfait, à l'aide de données d'essais cliniques non finalisés, présumant un bénéfice clinique pour les patients. Toutefois, des données cliniques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'avantage clinique du produit (59). C'est pourquoi les essais cliniques NAVIGATE et SCOUT sont actuellement toujours en cours de recrutement.

Les processus de mise sur le marché accélérée sont multiples : Le Larotrectinib a reçu par la FDA les statuts de « Orphan drug » (Médicament orphelin), de « Breakthrough therapy » (Thérapie de pointe) et de « Priority review » (Revue prioritaire) (59).

Concernant le statut « Orphan drug » du Larotrectinib, il l'obtient d'abord le 31 août 2015, mais uniquement pour le traitement du sarcome des tissus mous (60). Il a ensuite obtenu la désignation de médicament orphelin le 09 mai 2017, pour son indication agnostique, c'est-à-dire, en tant que traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK sans mutation de résistance acquise connue, ayant une maladie métastatique ou une maladie dont la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère, et pour lesquels il n'existe pas d'autres traitements satisfaisants ou qui ont progressé

après un traitement précédent (61). The Orphan Drug Act (ODA), qui est la réglementation américaine sur les médicaments orphelins, prévoit l'octroi du statut spécial de médicament orphelin à un médicament afin de prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie rare (dont la prévalence est inférieure à 200 000 cas aux États-Unis) à la demande d'un promoteur (62,63). Pour qu'un médicament soit éligible à ce statut, il doit répondre à certains critères spécifiés dans l'ODA et dans les règlements d'application de la FDA, de la section 21 du CFR (Code of Federal Regulations) Partie 316 (62).

L'obtention de cette désignation a plusieurs avantages. Elle permet au demandeur de l'AMM du médicament de bénéficier de diverses mesures incitatives en faveur de la commercialisation du médicament orphelin (63). Ces dernières s'appliquent à tous les stades de développement du médicament : un crédit d'impôts (jusqu'à la moitié des sommes engagées pour les essais cliniques réalisés aux États-Unis dans l'indication orpheline), la possibilité de la mise à disposition du médicament orphelin avant l'AMM dans le cadre d'un usage compassionnel, des recommandations écrites de la FDA au demandeur concernant le dossier d'enregistrement, une procédure d'enregistrement accélérée, et une exclusivité commerciale de sept ans à partir de la date d'AMM (64).

Le Larotrectinib a également été reconnu par la FDA comme étant un traitement d'une maladie pédiatrique rare dans le sarcome infantile le 16 juin 2016 (60). Dans le cadre de ce programme, un promoteur qui reçoit une autorisation pour un médicament indiqué dans une pathologie pédiatrique rare pourra demander un examen prioritaire d'une demande de commercialisation ultérieure pour un autre produit (65).

Le Larotrectinib a reçu l'appellation « Breakthrough Therapy » le 11 juillet 2016 par la FDA pour le traitement des tumeurs solides non résécables ou métastatiques présentant les protéines de fusion NTRK, chez les adultes et les patients pédiatriques, qui nécessitent un traitement systémique et qui ont, soit progressé suite à un traitement antérieur, soit qui n'ont pas d'autres alternative acceptable de traitement (60). Cette désignation a été obtenue grâce aux données cliniques préliminaires (résultats des études cliniques de phases I et II), indiquant que le médicament peut améliorer de façon significative le traitement des patients, par rapport aux thérapies déjà disponibles sur le marché. Cette appellation est un avantage supplémentaire dans le processus d'obtention de l'AMM de ce produit, puisqu'elle accélère à la fois le développement et la revue de ce médicament destiné à traiter une maladie grave, tout en soulignant

l'importance du résultat clinique observé. Un médicament qui reçoit la désignation de thérapie révolutionnaire est éligible aux dispositifs caractéristiques de la désignation « Fast Track » (ou procédure accélérée) ; aux conseils approfondis pour un programme de développement efficient dès la phase I ; à un engagement de l'organisation impliquant des hauts responsables (66). Lors de ce processus accéléré d'autorisation, la demande de mise sur le marché est revue de façon prioritaire par la FDA et une communication écrite étroite se fait entre l'agence et le promoteur. Des réunions plus fréquentes avec la FDA sont organisées pour discuter du développement du produit, afin d'assurer que les données collectées sont appropriées pour soutenir la demande d'AMM. La revue est continue et le promoteur peut soumettre sa demande d'AMM en plusieurs sections en fonction de son état d'avancement, alors qu'une revue classique par la FDA d'une demande d'AMM n'est généralement pas débutée avant que l'intégralité du dossier ne soit soumis (67).

Dans le but de rendre ce médicament disponible le plus rapidement possible, le Larotrectinib a donc fait l'objet d'une revue prioritaire de la part de la FDA. L'agence américaine a un système de revue à deux niveaux : un examen standard et un examen prioritaire. Cela signifie que la FDA a pour objectif de donner suite à une demande d'AMM dans un délai de 6 mois (contre 10 mois dans le cadre d'un examen standard) (68).

Finalement, la soumission continue d'AMM par Bayer et Loxo Oncology s'est achevée en mars 2018. Le dossier a été accepté par la FDA deux mois plus tard dans le cadre de la revue prioritaire. VITRAKVI est autorisé par la FDA en novembre 2018, soit bien 6 mois après l'acceptation du dossier de demande (69).

II. Mise sur le marché dans l'Union européenne

L'Agence européenne des médicaments (EMA), a pour mission de promouvoir l'excellence scientifique dans l'évaluation et la surveillance des médicaments, dans l'intérêt de la santé publique et animale dans l'Union européenne (UE) (70).

Inspirée par la réglementation des États-Unis, l'EMA a mis en place des mesures incitant l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à se lancer dans la recherche et le développement de médicaments orphelins (71) : une aide de l'Agence à l'élaboration de protocoles, une AMM communautaire (utilisée lorsque le médicament est innovant et qu'il est destiné à plusieurs États membres de l'UE), une exclusivité commerciale pendant dix ans, des mesures d'aide à la recherche en faveur des petites et moyennes entreprises (72).

Le Larotrectinib a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe dans les indications suivantes :

- Gliome (19 Novembre 2018) (73)
- Cancer papillaire de la thyroïde (19 Novembre 2018) (74)
- Cancer des glandes salivaires (21 Mars 2018) (75)
- Sarcome des tissus mous (11 Janvier 2016) (76)

L'accès précoce au médicament orphelin, c'est-à-dire sa mise à disposition avant l'obtention de son AMM, n'est pas identique dans tous les pays de l'UE. Il n'y a pas de demande européenne centralisée d'accès précoce ou d'usage compassionnel. Elle doit se faire dans chacun des États membres (71).

Le Comité des médicaments pédiatriques (PDCO, Paediatric Committee) de l'EMA a rendu, au cours de la session des 16-19 mai 2017, une évaluation favorable du Plan d'Investigations Pédiatriques (PIP) pour le Larotrectinib, concernant le traitement de toutes les affections incluses dans la catégorie des néoplasmes malins (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des néoplasmes des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes) (77).

Il s'agit d'une obligation pour le développement de tout nouveau médicament potentiellement destiné à un usage pédiatrique dans le cadre d'une demande d'AMM, selon le Règlement (CE) no1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique. Un PIP donne lieu à des incitations et à des compensations financières pour les industries pharmaceutiques qui développent des médicaments adaptés à la population pédiatrique : lorsque les études pédiatriques sont finalisées, une extension de six mois du brevet est accordée par un Certificat Complémentaire de Protection (CCP), et deux

années d'exclusivité de marché sont ajoutées pour les médicaments orphelins. Un PIP permet l'accessibilité des médicaments aux jeunes patients, et l'obtention de données spécifiques en matière de pharmacocinétique, de pharmacodynamie, de sécurité et d'efficacité pour cette population, qui peuvent être différentes par rapport aux données recueillies chez les patients adultes (78).

Une demande d'AMM via la procédure européenne centralisée a été soumise pour le Larotrectinib, par le promoteur Bayer le 27 août 2018 (79), dans le cadre de la procédure d'évaluation accélérée. La France est co-rapporteur pour l'évaluation de ce dossier (80).

Onze mois plus tard (69), le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a recommandé l'AMM pour le Larotrectinib, pour le traitement de patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides, et présentant une fusion du gène NTRK, dont la maladie a progressé et ne peut être traitée de façon chirurgicale, et pour laquelle il n'existe aucune autre alternative thérapeutique satisfaisante. Le Larotrectinib est le premier traitement anticancéreux, pour lequel l'indication est indépendante de l'histologie de la tumeur, recommandé pour une AMM dans l'UE.

La recommandation du CHMP facilite l'accès rapide aux médicaments répondant à un besoin médical non satisfait, alors que les essais cliniques sont toujours en cours, et que les données requises par les autorités de santé ne sont pas encore complètes. Dans ce cas, l'avantage de la disponibilité immédiate d'un médicament pour les patients prime. Cela constitue une étape intermédiaire pour l'AMM européenne qui pourra être accordée par la Commission Européenne (81,82).

Selon l'AMM conditionnelle accordée par l'EMA le 23 septembre 2019, le demandeur doit donc mener à son terme, les mesures suivantes :

- Confirmer la dose appropriée recommandée chez les patients pédiatriques via un échantillon pharmacocinétique supplémentaire chez les patients de 1 mois à 6 ans de l'étude SCOUT pour le 30 septembre 2021.
- Confirmer l'efficacité du Larotrectinib indépendamment de l'histologie et étudier les mécanismes de résistance via la soumission d'une analyse combinée

incluant un nombre plus élevé de patients avec le rapport final de l'étude NAVIGATE pour le 30 juin 2024.

- Etudier la toxicité à long terme et les effets du traitement sur le développement des enfants (notamment sur le développement neurologique incluant les fonctions cognitives) via le rapport final de l'étude SCOUT pour le 30 septembre 2027.

Une revue annuelle est effectuée avec les nouvelles données collectées grâce au recrutement de patients qui continue dans les essais cliniques SCOUT et NAVIGATE. Une nouvelle autorisation conditionnelle de mise sur la marché est donc octroyée le 26 août 2020, puis le 20 août 2021 (83).

Cette AMM européenne conditionnelle est délivrée par la Commission Européenne et concerne les médicaments destinés à tous les États membres de l'UE. Cependant, le laboratoire exploitant choisit les pays dans lesquels il veut commercialiser son produit. Cette procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares. En raison de cette AMM européenne conditionnelle d'une nouvelle substance active, le Larotrectinib est inscrit depuis octobre 2019 sur la liste européenne de médicaments sous surveillance renforcée, publiée tous les mois par EMA, sur avis du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) (84). Cette liste est également publiée par les autorités nationales compétentes des États membres de l'UE. Les médicaments qui font l'objet d'une surveillance étroite par les autorités réglementaires sont étiquetés avec un triangle noir inversé (▼) dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et les notices patients (et non sur le conditionnement), suivi par la mention « *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée.* ». Puisque le traitement est nouveau sur le marché, les données sur son utilisation à long terme sont limitées. L'objectif de cette surveillance supplémentaire est de collecter des données le plus tôt possible, pour mieux appréhender le profil bénéfice-risque du nouveau traitement lorsqu'il est utilisé dans la vie réelle, c'est-à-dire en dehors des essais cliniques, où un nombre restreint de patients est soigneusement sélectionné et suivi dans des conditions bien définies, et pendant une période limitée. Cela fait partie de la pharmacovigilance post-commercialisation, et il est essentiel de continuer d'évaluer la sécurité du produit après son AMM initiale. Les autorités réglementaires européennes partagent les informations recueillies dans chaque pays de l'UE. Les patients et les

professionnels de la santé sont fortement encouragés (via les notices patients et les RCP) à signaler tout effet indésirable suspecté des médicaments affichant le triangle noir, afin que toute nouvelle donnée puisse être analysée efficacement (85).

III. Accès au marché en France

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), garantit la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, et propose un accès équitable à l'innovation pour tous les patients, concernant les médicaments et les matières premières, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et de tatouage, et les autres produits de santé (86).

La Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé de l'ANSM a rendu un avis favorable, le 13 février 2019, pour une Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) pour le Larotrectinib, délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation. Pour la première fois, l'indication de cette ATUc est fondée sur un événement moléculaire indépendamment de la localisation tumorale (80) : « *LAROTRECTNIB 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, réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée* » (87).

Cette Commission d'évaluation initiale fait partie des trois commissions consultatives de l'ANSM, qui donnent leur avis sur les produits de santé, en prenant en compte les enjeux de santé publique, et de sécurité sanitaire. Elle est pluridisciplinaire et est composée de médecins, de pharmaciens, de spécialistes des risques et des bénéfices liés aux produits de santé et d'usagers du système de santé (88).

En effet, le Larotrectinib répondait aux conditions de l'ANSM pour la délivrance d'une ATUc : traitement d'une maladie grave ou rare, efficacité et sécurité d'emploi fortement présumées, aucun traitement approprié disponible sur le marché. Un groupe de

patients a été traités et surveillés selon les critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Il fixe les modalités de suivi des patients, les données à collecter (efficacité, effets indésirables), et les caractéristiques des patients bénéficiaires, tout en ayant une surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance (89). Il faut savoir qu'un nouveau dispositif d'accès précoce est en vigueur depuis le 01 juillet 2021 car les six dispositifs d'accès dérogatoire étaient complexes avec des procédures longues. Cette réforme permet de simplifier et d'harmoniser les nouvelles demandes d'accès précoce (90).

Dès la mise sur le marché, et donc en parallèle de l'ATUc, le bon usage du médicament est détaillé dans les RCP et les notices à destination des patients des spécialités pharmaceutiques¹ du Larotrectinib, qui ont été publiés par l'ANSM le 4 avril 2019 (91).

L'ATUc a véritablement commencé le 12 avril 2019 et est terminée depuis le 12 novembre 2019. 15 patients ont été traités dans le cadre de cette ATUc (8 femmes et 7 hommes), âgés de 2 à 73 ans, avec un âge médian de 54 ans, dont 3 étaient des enfants.

Pour la majorité de ces patients, les fusions des gènes NTRK ont été identifiées par NGS (11 patients), et les autres méthodes utilisées ont été l'IHC, la FISH et le nanostring. 8 fusions NTRK1, 2 fusions NTRK2 et 5 fusions NTRK3 ont été identifiées via ces tests. Les localisations tumorales dans cette cohorte sont multiples :

- 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 (patient pédiatrique) ;
- 1 adénome parotidien gauche ;
- 1 carcinome à cellules acineuses de la parotide ;
- 1 astrocytome anaplasique ;
- 1 carcinome thyroïdien papillaire ;
- 1 cancer du côlon ;

¹ 25 mg et 100 mg, gélule ; 20 mg/ml, solution buvable.

- 1 carcinome épidermoïde pulmonaire ;
- 1 cancer de primitif inconnu ;
- 1 glioblastome

À la date de clôture des données le 6 décembre 2019, les réponses tumorales suivantes ont été documentées :

- Réponse complète pour 4 patients (myofibrome infantile, sarcome indifférencié à cellules fusiformes, cancer du poumon, adénome pléomorphe gauche des glandes salivaires).
- Réponse partielle pour 3 patients,
- Progression de la maladie pour 1 patient (87).

IV. Question du remboursement, exemple de la France

Les indications thérapeutiques d'un médicament précisée dans l'AMM, renseignant sur la maladie ou les symptômes que le médicament est capable de traiter ou de prévenir, ou encore sur le diagnostic qu'il permet d'établir, ne sont pas forcément remboursées en France. Les médicaments, qui figurent sur la liste des médicaments remboursables, peuvent être pris en charge ou remboursés par les organismes de sécurité sociale ou par la collectivité, pour les seules indications mentionnées sur cette liste (37).

En France, deux paramètres qualitatifs entrent en ligne de compte pour décider si un médicament sera remboursé ou non, et à quel prix. Ils sont appréciés par une commission spécifique de la HAS. De cette façon, la France garde la main sur les médicaments auxquels les patients, qui dépendent de la sécurité sociale, auront accès. Elle contourne localement les AMM centralisées européennes en posant les conditions de prise en charge particulières pour les patients (par exemple des conditions de sous populations, d'âge, de pathologie spécifique, de gravité, etc.), qui ont la possibilité de limiter l'AMM obtenue en centralisé. De cette façon, le gouvernement français est plus restrictif pour la maîtrise des coûts de santé publique.

A. Commission de la Transparence

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique et elle travaille aux côtés des pouvoirs publics, dont les missions principales sont d'évaluer les médicaments en vue de leur remboursement, de recommander les bonnes pratiques professionnelles, et de mesurer et améliorer la qualité dans les organismes de soins (92). La Commission de la Transparence (CT) fait partie des commissions spécialisées de la HAS. Elle a pour périmètre spécifique l'évaluation des médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire exploitant demande leur inscription sur la liste des médicaments remboursables. Elle est composée de médecins, de pharmaciens, et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie (22 membres titulaires et 7 membres suppléants). Cette commission donne un avis sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital) aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, en déterminant notamment le SMR (Service Médical Rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) (93).

Lors de sa première évaluation du 09 juillet 2020 concernant le Larotrectinib, la CT a rendu « *un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le fibrosarcome infantile et dans les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute et à la posologie de l'AMM* », avec un taux de remboursement proposé de 100% ; et elle a donné un avis défavorable dans les autres situations pédiatriques et chez l'adulte dans l'indication de l'AMM. De plus, elle préconise que les décisions d'initiation et d'arrêt du traitement par Larotrectinib soient prises lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Considérant le développement clinique, les études SCOUT et NAVIGATE, qui sont toujours en cours de recrutement, doivent se poursuivre. La Commission juge que le design actuel de ces études '*basket*', où l'indication est de type agnostique, n'est pas adéquat pour disposer de données de qualité méthodologique satisfaisante. Elle suggère un design randomisé, comparatif, avec la survie globale comme critère de jugement principal, et une puissance suffisante dans chacune des cohortes pour certifier l'homogénéité du bénéfice clinique. Les points qui ont été reprochés par la Commission sont les suivants :

- La fréquence de la fusion n'est pas connue avec précision ;
- La valeur pronostique de la fusion d'un gène NTRK 1, 2 ou 3 des cancers solides au stade localement avancé ou métastatique n'est pas connue en pratique clinique ;
- Les études de phase I/II de preuve de concept sont non comparatives (versus une prise en charge habituelle), et elles sont donc inaptes à déterminer l'intérêt clinique du nouveau traitement ;
- L'effectif de patients inclus dans les essais cliniques est faible, notamment pour la population pédiatrique, et la durée de suivi est courte ;
- Les causes moléculaires de la résistance primaire au Larotrectinib ne sont pas connues (une altération oncogénique concomitante pourrait impacter l'efficacité de l'inhibition des protéines TRK) ;
- L'Assurance maladie finance la recherche de la fusion uniquement par IHC ;
- Actuellement, la stratégie thérapeutique pour les tumeurs solides est habituellement orientée selon le type histologique, indépendamment de leur statut NTRK ;
- Les comparateurs cliniquement pertinents varient selon la localisation tumorale et la ligne de traitement ;
- L'évaluation de la qualité de vie dans les essais cliniques ne peut pas être concluant (études non comparatives, critère de jugement exploratoire ou secondaire sur un nombre limité de patients) (87).

D'après l'avis conditionnel du 22 septembre 2021, la CT n'a pas modifié son premier avis. Un nouveau conditionnement a été ajouté à la demande de remboursement : nouvelle présentation de 2 flacons de 50 ml par boîte pour la solution buvable (20 mg/ml), visant à remplacer la présentation solution buvable actuelle et répondant à l'engagement du titulaire de l'AMM, le laboratoire Bayer, auprès de l'EMA (94). Il s'agit alors d'un remboursement conditionnel, qui facilite l'accès à l'innovation pour les patients, puisque la CT affirme la nécessité de mettre à disposition le traitement (maladie grave, besoin médical non couvert, données initiales présumant d'un intérêt clinique pour les patients, études cliniques à même de lever les incertitudes à court terme) sous conditions d'un réexamen selon les modalités qu'elle a fixé dans son rapport. L'évaluation conditionnelle est évoquée dans ce paragraphe de la doctrine de cette commission :

« L'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces et encore limitées, dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel de ces derniers. De plus, le profil de tolérance de ces médicaments est généralement associé à de fortes incertitudes, tout particulièrement à moyen et long terme, compte tenu de la précocité des données.

Dans ce cas, la CT peut considérer que des données complémentaires seront indispensables pour la réévaluation du médicament. Elle peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le laboratoire, à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS²).

Le maintien du SMR suffisant à l'issue de la réévaluation ne pourra alors être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément au R. 163-3 du CSS » (95).

B. Service Médical Rendu

Le premier paramètre évalué par la CT est le service médical rendu (SMR), qui permet de déterminer si le médicament a suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale. L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) prend en considération le SMR pour fixer le taux de remboursement. Soit le SMR est suffisant et un avis favorable à l'inscription est rendu (SMR majeur ou important, modéré ou faible). Soit le SMR est insuffisant et un avis défavorable à l'inscription est rendu. Le SMR tient compte de :

- La gravité de l'affection,
- L'efficacité et les effets indésirables du médicament,
- Le caractère préventif, curatif, symptomatique du médicament,
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles,

² CSS signifie Code de la Sécurité Sociale

- Son intérêt pour la santé publique (37).

D'après la première évaluation de la CT de la HAS française du 09 juillet 2020, soit un an après l'obtention de l'AMM européenne conditionnelle, le SMR est :

- Chez l'enfant :
 - o SMR Modéré uniquement dans le fibrosarcome infantile et les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous, avec fusion du gène NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute ;
 - o SMR insuffisant dans les autres situations pédiatriques.
- Chez l'adulte : SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La commission, qui considère qu'environ 5 enfants pourraient bénéficier du Larotrectinib par an, demande la mise en place d'un registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France. Le maintien du SMR modéré chez l'enfant est conditionnel à la soumission de données de comparaison de VITRAKVI à la prise en charge usuelle de ces patients pédiatriques (dans un délai de 12 mois), au minimum est utilisant un contrôle historique externe, formalisé par un protocole, via une revue complète de la littérature (87).

Effectivement, l'essai contrôlé randomisé reste le standard de l'évaluation des nouveaux médicaments. Mais dans les maladies rares, les essais mono-bras sont parfois choisis en raison du faible nombre de patients disponibles pour le recrutement, qui ne permet pas d'effectuer une étude randomisée. Il est alors impossible de comparer directement le critère de jugement observé sous traitement expérimental versus sans celui-ci dans la même étude, et donc dans un même contexte d'évaluation. Pour pallier ces limites méthodologiques, des essais à contrôle externe peuvent être effectués, par exemple en utilisant la méthode d'ajustement avec des données agrégées, « *matching-adjusted indirect comparisons* » (MAIC). Les données agrégées sont issues de données qui ont été publiées : cohorte historique ou essai clinique de validation du traitement de référence par exemple (96). Les premiers résultats de cette comparaison ont été présentés en congrès (ASCO 2022), démontrant que le Larotrectinib était associé à un risque de décès inférieur de 78 % par rapport au groupe contrôle, avec une survie globale médiane augmentée de 29,5 mois pour le Larotrectinib par rapport au bras de référence (97). Un autre type de comparaison a été utilisé, et a également été présenté en congrès (ESMO 2022). Il s'agit du « growth modulation index » (GMI). C'est une comparaison intra-patient qui utilise les patients comme leur propre contrôle. Cet index compare la survie sans

progression (PFS) sous leur traitement actuel versus cette PFS sous leur ligne de traitement antérieur. Un GMI supérieur ou égal à 1,33 indique une amélioration d'au moins 33 % de la PFS par rapport à la ligne de traitement précédente et a été proposé comme seuil démontrant un bénéfice clinique significatif. L'analyse a estimé le GMI médian à 7,2 (IC95% 5,5 - 10,0) pour un total de 176 patients inclus, en concluant que 75% des patients traités par Larotrectinib ont une PFS prolongée, par rapport à leur ligne de traitement antérieure la plus récente (98).

C. Amélioration du Service Médical Rendu

Le second paramètre qualitatif évalué par la CT est l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) qui permet de déterminer si le médicament apporte un progrès par rapport aux traitements déjà disponibles. Si le nouveau médicament est évalué comme étant un progrès thérapeutique, l'ASMR est qualifiée de majeure (I), importante (II), modérée (III), ou de mineure (IV). Sinon, le progrès thérapeutique est considéré comme étant inexistant (ASMR V). Dans ce cas, le produit ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement. Le prix est alors établi sur la base de cette économie attendue.

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) prend en considération l'ASMR pour fixer le prix du médicament lors de la négociation avec la firme. Les prix des spécialités du VITRAKVI sont reportés dans le Tableau 8. L'ASMR tient compte :

- Des moyens de prise en charge médicale déjà utilisés en pratique courante,
- Du comparateur existant dans l'indication,
- Du besoin médical,
- De la comparaison entre le nouveau médicament et le(s) traitement(s) déjà disponible(s) en incluant la comparaison des données d'efficacité et de tolérance (37).

L'ASMR est évaluée pour les indications dont le SMR est suffisant, par la CT de la HAS. Lors de la première évaluation, cette commission a considéré que le Larotrectinib en monothérapie « *n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome*

infantile ou un autre sarcome des tissus mous avec fusion NTRK, localement avancés ou métastatiques, et réfractaires ou en rechute » (87).

D. Remboursement

L'UNCAM rassemblent les caisses nationales françaises d'assurance maladie obligatoire (la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, le Régime social des indépendants, et la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole). Elle joue un rôle de régulateur des dépenses de santé, c'est-à-dire, en supprimant les gaspillages pour une baisse des dépenses publiques (99). Pour remplir ce rôle, elle définit notamment le taux de remboursement des médicaments en se basant sur le SMR et la gravité de l'affection concernée (100). Le taux de remboursement varie de 0 à 100 % en fonction de la catégorie de médicaments et du SMR, comme précisé dans le Tableau 7.

<i>Catégories de médicaments</i>	<i>Taux de remboursement</i>
Médicament irremplaçable pour affections graves et invalidantes	100 %
Médicament à SMR majeur ou important et préparations magistrales	65 %
Médicament à SMR modéré	30 %
Médicament à SMR faible	15 %
Médicament à SMR insuffisant	Pas de remboursement

Tableau 7 : Taux de remboursement des médicaments (101).

Concernant le Larotrectinib, les spécialités VITRAKVI sont agréées aux collectivités et peuvent alors être achetées et utilisées à l'hôpital. Le taux de remboursement est de 100 % pour les indications ayant un SMR suffisant : le fibrosarcome infantile ou les autres sarcomes pédiatriques des tissus mous (37). Le périmètre de remboursement est donc plus restreint que l'indication de l'AMM.

E. Prix

Le CEPS est un organisme interministériel sous l'autorité des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie), qui est chargé de définir le prix des médicaments remboursés par l'assurance maladie, pour l'une de ses deux sections, l'autre étant en charge des dispositifs médicaux. Il est responsable du suivi des dépenses et de la régulation financière du marché, en veillant à ce que les entreprises, qui commercialisent leur médicaments, respectent leurs engagements au sujet du bon usage des médicaments et des volumes de vente (102).

Le CEPS décide du prix, en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament, en se basant sur l'ASMR, sur le prix des médicaments à même visée thérapeutique, sur les volumes de vente envisagés, sur la population cible et les prix pratiqués à l'étranger (100). Les prix actuellement applicables pour VITRAKVI sont indiqués dans le Tableau 8.

<i>Spécialités VITRAKVI – nom commercial (Larotrectinib)</i>	<i>Prix hors honoraire de dispensation (pharmacie de ville)</i>
20 mg/ml, solution buvable (Flacon de 100 ml)	5 733,71 €
100 mg, 56 gélules	15 823,60 €
25 mg, 56 gélules	4 055,57 €

Tableau 8 : Prix des spécialités VITRAKVI (37).

V. Mise sur le marché dans le reste du monde et concurrence

D'autres pays ont également autorisé la commercialisation du Larotrectinib (Tableau 9). Pour l'UE, le Larotrectinib était le premier traitement autorisé avec une indication agnostique de tumeurs, à l'inverse des États-Unis et du Japon par exemple.

Depuis 2017, la FDA a autorisé l'utilisation de trois thérapies agnostiques des tumeurs : le Pembrolizumab (pour les patients présentant une instabilité microsatellitaire élevée ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN), le Larotrectinib et l'Entrectinib, tous deux indiqués chez les patients porteurs de tumeurs avec des fusions NTRK (20).

Pays	Date
Porto Rico	26 novembre 2018
États-Unis	27 novembre 2018
Brésil Canada	26 juillet 2019
Union Européenne Islande Liechtenstein Norvège	23 septembre 2019
Japon	24 mars 2021

Tableau 9 : Pays qui ont autorisé la commercialisation du Larotrectinib (69).

Pour le Larotrectinib du laboratoire Bayer, la molécule concurrente la plus proche en matière de développement est donc l'Entrectinib (commercialisé sous le nom de ROZLYTREK, et auparavant connu sous les noms de RXDX-101 et NMS-E628, du laboratoire Roche). L'Entrectinib ne lie pas les protéines TRK aussi spécifiquement que le Larotrectinib, ce qui semble faire la différence en matière d'efficacité (103). En août 2019, l'Entrectinib a été autorisé par la FDA pour l'indication suivante : traitement des adultes atteints d'un NSCLC métastatique ROS1-positif. La FDA a également accordé une autorisation en procédure accélérée à l'Entrectinib, pour le traitement de patients adultes et pédiatriques âgés de 12 ans et plus, atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène NTRK, réfractaires aux traitements standards, ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (104).

Pour cette dernière indication, l'Entrectinib a aussi reçu une AMM de la part de l'agence de santé japonaise, le Ministère de la Santé du Travail et des Affaires sociales (MHLW), en juin 2019. D'ailleurs, il s'agit de la première autorisation japonaise de commercialisation d'un médicament, dont l'indication est fondée sur un événement moléculaire (fusion du gène NTRK) (105). Au niveau de la santé, le MHLW est, entre

autres, responsable de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des produits pharmaceutiques et autres produits de santé (106). Le Larotrectinib n'a été autorisé au Japon qu'en mars 2021, soit presque deux ans après l'autorisation de son principal concurrent, et plus de deux ans après sa mise sur le marché aux États-Unis.

Les études cliniques en cours de recrutement évaluant l'Entrectinib, peuvent impacter la vitesse de recrutement des essais cliniques en cours avec le Larotrectinib. En effet, il est probable que ces essais concurrents s'implémentent dans les mêmes centres d'investigation, et notamment dans les services hospitaliers spécialisés en oncologie, dans les mêmes pays, d'autant plus que le nombre de patients éligibles aux traitements ciblant les fusions des gènes NTRK est restreint. Il y a par exemple l'étude de phase II STARTRK-2 (*"Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions)"*) qui est en cours de recrutement (107), en même temps que les études de phase I et II, SCOUT et NAVIGATE, pour le Larotrectinib (45,108).

Le Larotrectinib et l'Entrectinib ont été confrontés pour la première fois par une comparaison indirecte, c'est-à-dire que les données des essais cliniques de ces deux produits ont été analysées, incluant 74 patients des essais sur l'Entrectinib et 117 et 147 patients pour les populations d'efficacité et de sécurité du Larotrectinib, respectivement. Le Larotrectinib a été associé à une durée médiane de survie globale significativement plus longue et à une PFS médiane numériquement plus longue que pour l'Entrectinib. Le taux de réponse globale était similaire pour les deux agents anticancéreux, mais le taux de réponse complète et la durée de la réponse ont été supérieurs pour le Larotrectinib. Sur le plan de la sécurité, les deux produits ont montré des profils de tolérance analogues. Cette comparaison indirecte fournit aux cliniciens et aux acteurs de la santé des informations clés sur ces deux traitements en l'absence d'essai clinique randomisé les mettant en opposition directement. Les différences dans leurs mécanismes d'action respectifs peuvent aider à expliquer les différences dans leur efficacité (109). Alors que le Larotrectinib est très spécifique, l'Entrectinib est un inhibiteur multi-kinase qui cible les trois protéines TRK en plus de ROS1 (proto-oncogène tyrosine-protéine kinase 1) et ALK (kinase du lymphome anaplasique) (110).

Une concurrence s'engagerait également au niveau des prix, entre l'Entrectinib et le Larotrectinib. Alors que l'Entrectinib est autorisé par la FDA aux États-Unis dans deux indications, son prix de vente serait deux fois moins cher que le médicament du laboratoire Bayer. En effet, il coûterait environ 17 000 dollars par mois, soit un prix bien inférieur à celui du Larotrectinib qui coûterait près de 33 000 dollars par mois aux États-Unis. Le laboratoire Roche montrerait alors sa volonté de livrer une concurrence sur les prix (111,112).

La concurrence dans le développement clinique de médicament anti-cancéreux n'est donc pas négligeable. Il s'agit non seulement d'une concurrence qui peut s'établir lorsque le traitement pourra être prescrit aux patients à la suite de l'AMM, mais aussi de la concurrence avant l'AMM lors du recrutement des patients dans les essais cliniques.

Conclusion

Il faut parfois de nombreuses années pour savoir si un médicament a réellement un effet substantiel sur la maladie, la durée de vie et la qualité de vie du patient. Conscientes du fait qu'il peut falloir une période significative pour mesurer le bénéfice clinique d'un nouveau traitement, les différentes agences de santé dans le monde ont instauré des procédures permettant de revoir de façon prioritaire les demandes d'AMM, pour des nouveaux médicaments qui répondent efficacement à un besoin médical non satisfait pour des affections graves. Pour les industriels, les opportunités du développement d'une thérapie ciblée sont d'ordre commerciale, grâce aux différents mécanismes de mise sur le marché accélérée, d'incitations financières et d'extensions de protection. Les patients bénéficient alors d'un accès rapide aux innovations thérapeutiques, tout en ayant un rapport bénéfice/risque optimale.

Aujourd'hui, la médecine de précision permet de développer non seulement des nouveaux traitements ciblant précisément les mécanismes biologiques tumorales, mais aussi d'identifier des groupes de patients dont les tumeurs présentent des anomalies moléculaires communes, susceptibles d'être ciblées par des traitements spécifiques. Une thérapie ciblée en oncologie a bien pour objectif de bloquer un oncogène identifié, et la détection des anomalies génomiques des cellules tumorales ne semble plus être un défi à relever. Pour être utiles au patient dans le traitement de sa maladie, il faut que les tests génomiques soient analysés et interprétés de façon pertinente.

L'essor des thérapies ciblées a fait repenser le paradigme des essais en oncologie. De nouveaux design mettent en place la stratégie qui consiste à tenir compte des caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient, pour décider de son traitement. Ici, c'est donc l'identification des caractéristiques génomiques de la tumeur, et non plus la localisation du cancer, qui détermine la décision thérapeutique. Seules quelques produits dans le monde ont actuellement reçu une AMM dans le cadre d'une telle indication agnostique de tumeur. Les thérapeutiques agnostiques restent, pour le moment, des exceptions.

En conclusion, les fusions NTRK ont défini un sous-groupe moléculaire unique de tumeurs solides avancées chez les enfants et les adultes, pour lesquels le Larotrectinib est efficace avec un bon profil de sécurité. Des réponses durables ont été observées sans tenir compte de l'âge du patient, du tissu tumoral et du type de fusion. Des stratégies de dépistage comprenant des tests capables de détecter les fusions NTRK sont nécessaires et doivent être améliorées, afin d'identifier rapidement les patients susceptibles de bénéficier du Larotrectinib.

L'innovation semble être en avance sur le réglementaire, étant donné que le changement de paradigme de produits innovants, tels que le Larotrectinib, peut être difficile à concevoir pour certaines autorités compétentes. L'accès au marché du traitement est alors ralenti. Mettre la carte d'identité biologique des tumeurs au centre d'un essai est difficile pour des mutations de tumeurs rares. Les autorités se demandent s'il est certain que l'efficacité d'un médicament sur une cible soit homogène, indépendamment de l'histologie de la tumeur, puisque parfois un type de tumeur n'est représenté qu'une seule fois parmi tous les patients inclus dans les analyses statistiques. Les études doivent continuer à être optimisées pour les thérapies ciblées, en essayant d'augmenter le nombre de patients dans les essais, en ayant des essais contrôlés, ou en utilisant des données du monde réel.

Toutefois, les efforts du laboratoire Bayer pour mettre ce nouveau traitement à disposition de tous les patients concernés par ces fusions NTRK doivent continuer, selon les recommandations données par les autorités réglementaires à l'issue de leurs évaluations.

Bibliographie

1. Dernières données mondiales sur le cancer : le fardeau du cancer atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès par cancer en 2018. 2018;3.
2. Cancer today [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
3. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett.* 28 août 2001;169(2):107-14.
4. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 18 mars 2016;1(2):e000023.
5. STOLERU B, POPESCU AM, TACHE DE, NEAMTU OM, EMAMI G, TATARANU LG, et al. Tropomyosin-Receptor-Kinases Signaling in the Nervous System. *Mædica.* mars 2013;8(1):43-8.
6. Dolgin E. Loxo TRK inhibitor data wows oncologists. *Nat Biotechnol.* 1 août 2017;35(8):694-5.
7. Piton N, Lamy A, Sabourin JC. Séquençage des tumeurs : évolutions et révolutions. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2017;21(6-7):580-3.
8. Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* oct 2017;6(5):550-9.
9. Hyman DM, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Farago AF, Pappo AS, et al. The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers [Internet]. ASCO Annual meeting 2017; 2017 [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: https://www.loxooncology.com/docs/presentations/Hyman_Larotrectinib_ASCO_2017_FINAL.PDF
10. Marchetti A, Ferro B, Pasciuto MP, Zampacorta C, Buttitta F, D'Angelo E. NTRK gene fusions in solid tumors: agnostic relevance, prevalence and diagnostic strategies. *Pathologica.* 1 juin 2022;114(3):199-216.
11. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, Sokol ES, Maund SL, Wilson TR, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol.* 20 juill 2021;5:69.
12. Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res.* 1 juill 2019;79(13):3163-8.
13. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2019;1897:289-98.
14. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 1 sept 2019;30(9):1417-27.
15. VENTANA pan-TRK (EPR17341) Assay [Internet]. Diagnostics. [cité 11 nov 2021]. Disponible sur: <https://diagnostics.roche.com/us/en/landing-pages/ventana-pan-trk--epr17341--assay.html>
16. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* nov 2017;41(11):1547-51.
17. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* déc 2018;15(12):731-47.

18. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 1 nov 2019;30:viii16-22.
19. Raj GV, Moreno JG, Gomella LG. Utilization of polymerase chain reaction technology in the detection of solid tumors. *Cancer.* 1998;82(8):1419-42.
20. Weis LN, Tolaney SM, Barrios CH, Barroso-Sousa R. Tissue-agnostic drug approvals: how does this apply to patients with breast cancer? *Npj Breast Cancer.* 13 sept 2021;7(1):1-9.
21. FoundationOne CDx | Foundation Medicine [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx>
22. FusionPlex solid tumor panel [Internet]. ArcherDX. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://archerdx.com/research-products/solid-tumor-research/fusionplex-solid-tumor/>
23. Plateformes de génétique moléculaire : missions et localisation - Les plateformes de génétique moléculaire des cancers [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
24. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/innovation-et-recherche/rihn>
25. Référentiel des examens innovants hors nomenclature - Sénat [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2021/qSEQ210422581.html>
26. Les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation - MERRI - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/merri>
27. La recherche cognitive, aux origines de tout [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-recherche-cognitive-aux-origines-de-tout>
28. Loxo Oncology Announces Lead Program, a Highly Potent, Selective TRK Kinase Inhibitor [Internet]. BioSpace. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.biospace.com/article/loxo-oncology-announces-lead-program-a-highly-potent-selective-trk-kinase-inhibitor/>
29. AG B. Bayer inks US\$1.55bn cancer deal with Loxo Oncology [Internet]. [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://european-biotechnology.com/up-to-date/latest-news/news/bayer-inks-us155bn-cancer-deal-with-loxo-oncology.html>
30. Bayer. Bayer and Loxo Oncology to develop and commercialize two therapies that selectively target genetic drivers of cancer [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/bayer-and-loxo-oncology-to-develop-and-commercialize-two-therapies-that-selectively-target-genetic-drivers-of-cancer-300555448.html>
31. Taylor P. Bayer takes control of Loxo duo as Lilly closes takeover - [Internet]. 2019 [cité 14 nov 2021]. Disponible sur: <https://pharmaphorum.com/news/bayer-control-loxo-duo-lilly-takeover/>
32. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
33. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med.* nov 2013;19(11):1469-72.
34. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An oncogenic NTRK fusion in a soft tissue sarcoma patient with response to the tropomyosin-related kinase (TRK) inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* oct 2015;5(10):1049-57.
35. 10questions_essais_cliniquesVF_1.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2022-03/10questions_essais_cliniquesVF_1.pdf

36. Quelles sont les différentes phases de développement d'un médicament ? — Notre Recherche Clinique [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182>
37. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
38. A Study to Test the Safety of the Investigational Drug Larotrectinib in Adults That May Treat Cancer - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02122913>
39. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, Dowlati A, Brose MS, Farago AF, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* févr 2019;30(2):325-31.
40. guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
41. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
42. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An oncogenic NTRK fusion in a soft tissue sarcoma patient with response to the tropomyosin-related kinase (TRK) inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* oct 2015;5(10):1049-57.
43. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
44. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekas S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2016;62:132-7.
45. A Study to Test the Effect of the Drug Larotrectinib in Adults and Children With NTRK-fusion Positive Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431>
46. Synthèse - Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer - État des lieux en 2015 et enjeux - Ref: NANATHECIBTRTK16 [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-Etat-des-lieux-en-2015-et-enjeux>
47. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 22 févr 2018;378(8):731-9.
48. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* avr 2020;21(4):531-40.
49. Bayer. A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 juin [cité 7 juill 2022]. Report No.: NCT02637687. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687>
50. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: a multicentre, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol.* mai 2018;19(5):705-14.
51. Bayer. A Phase 2 Basket Study of the Oral TRK Inhibitor Larotrectinib in Subjects With NTRK Fusion-positive Tumors [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 juill [cité 7 juill 2022]. Report No.: NCT02576431. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431>

52. Loxo Oncology (www.loxooncology.com) | Participating Companies | NCI Formulary [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: https://nciformulary.cancer.gov/participating_companies/loxo_oncology.htm
53. NCI Formulary [Internet]. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://nciformulary.cancer.gov/default.htm>
54. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch B, Ebata K, et al. A Next-Generation TRK Kinase Inhibitor Overcomes Acquired Resistance to Prior TRK Kinase Inhibition in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Cancer Discov.* sept 2017;7(9):963-72.
55. Bayer. An Open-label, Non-randomized, Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Selitrectinib (BAY 2731954) and Food Effects in Healthy Adult Male Participants [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT04275960. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275960>
56. Bayer. An Open-label, Phase I Study to Evaluate the Relative Bioavailability, Food Effect and Pharmacokinetic Linearity of 2 New Tablet Formulations (Adult and Pediatric) of Selitrectinib (BAY 2731954) in Relative to Oral Suspension and the Liquid Service Formulation in Healthy Adult Participants [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 août [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT04771390. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04771390>
57. Bayer. A Phase 1/2 Study of the TRK Inhibitor Selitrectinib in Adult and Pediatric Subjects With Previously Treated NTRK Fusion Cancers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 sept [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT03215511. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215511>
58. Commissioner O of the. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. FDA. 2019 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/home>
59. Commissioner O of the. FDA approves an oncology drug that targets a key genetic driver of cancer, rather than a specific type of tumor [Internet]. FDA. 2019 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oncology-drug-targets-key-genetic-driver-cancer-rather-specific-type-tumor>
60. 210861Orig1s000_211710Orig1s000MultidisciplineR.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210861Orig1s000_211710Orig1s000MultidisciplineR.pdf
61. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=578317>
62. Code of Federal Regulations [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2018-title21-vol5/xml/CFR-2018-title21-vol5.xml>
63. Commissioner O of the. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products [Internet]. FDA. 2019 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/industry/developing-products-rare-diseases-conditions/designating-orphan-product-drugs-and-biological-products>
64. RESERVES IUTD. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?Ing=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOU TORPHANDRUGS_USA
65. Commissioner O of the. Rare Pediatric Disease (RPD) Designation and Voucher Programs [Internet]. FDA. FDA; 2021 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/industry/medical-products-rare-diseases-and-conditions/rare-pediatric-disease-rpd-designation-and-voucher-programs>
66. Commissioner O of the. Breakthrough Therapy. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 9 juill 2019]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>

67. Commissioner O of the. Fast Track. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 24 juill 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>
68. Commissioner O of the. Priority Review. FDA [Internet]. 11 mars 2018 [cité 9 juill 2019]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>
69. Larotrectinib - Bayer/Loxo Oncology - AdisInsight [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://adisinsight.springer.com/drugs/800040495>
70. Anonymous. What we do [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>
71. RESERVES IUTD. Orphanet: À propos des médicaments orphelins [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_EUR
72. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L, 32000R0141 janv 22, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj/fra>
73. FRANCISCO EM. EU/3/18/2097 [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182097>
74. DIMITROVA EK. EU/3/18/2098 [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182098>
75. Anonymous. EU/3/18/1995 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3181995>
76. Anonymous. EU/3/15/1606 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3151606>
77. pdco-monthly-report-opinions-paediatric-investigation-plans-other-activities-16-19-may-2017_en.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/committee-report/pdco-monthly-report-opinions-paediatric-investigation-plans-other-activities-16-19-may-2017_en.pdf
78. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L, 32006R1901 déc 27, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/eng>
79. Investor News - Bayer Investor Relations [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.investor.bayer.de/en/nc/news/investor-news/investor-news/bayer-submits-european-marketing-authorization-application-for-larotrectinib-for-the-treatment-of-tr/>
80. La commission d'évaluation initiale de l'ANSM rend un avis favorable pour une première ATU de cohorte dans une indication fondée sur un événement moléculaire - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-commission-d-evaluation-initiale-de-l-ANSM-rend-un-avis-favorable-pour-une-premiere-ATU-de-cohorte-dans-une-indication-fondée-sur-un-evenement-moleculaire-Point-d-Information>
81. CZARSKA-THORLEY D. First 'histology-independent' treatment for solid tumours with a specific gene mutation [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-histology-independent-treatment-solid-tumours-specific-gene-mutation>

82. DIMITROVA EK. Vitrakvi: Pending EC decision [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vitrakvi>
83. Public Health - European Commission [Internet]. Union Register of medicinal products. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1385.htm>
84. List of medicinal products under additional monitoring. 2013;15.
85. EMA. Medicines under additional monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>
86. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
87. CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf
88. Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 18 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-d-evaluation-initiale-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-d-evaluation-initiale-du-rapport-benefice-risque-des-produits-de-sante/(offset)/1)
89. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)
90. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
91. LAROTRECTINIB 25 mg, gélule - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/LAROTRECTINIB-25-mg-gelule>
92. La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref
93. Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
94. CT-19362_VITRAKVI_PIS_AVIS_CT19362 ANNULE ET REMPLACE.pdf [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19362_VITRAKVI_PIS_AVIS_CT19362%20ANNULE%20ET%20REPLACE.pdf
95. Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;29.
96. From single-arm studies to externally controlled studies. Methodological considerations and guidelines | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0040595719301829?token=01152B5D55DB3DC18C193870BBF7A1775D0840EA10198E1559E6DCC15FB1EB749F8B37AE96A876FACDBD540DEB4A4BBE&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220925140810>

97. Bokemeyer C, Paracha N, Lassen UN, Italiano A, Sullivan SD, Marian M, et al. Overall survival (OS) of patients with TRK fusion–positive cancer receiving larotrectinib versus standard of care (SoC): A matching-adjusted indirect comparison (MAIC) using real-world data (RWD). *J Clin Oncol*. 1 juin 2022;40(16_suppl):6579-6579.
98. Italiano A, Drilon A, Shen L, Hong DS, van Tilburg CM, Tan DSW, et al. Intra-Patient Comparison From Larotrectinib Clinical Trials in Tropomyosin Receptor Kinase (TRK) Fusion Cancer – an Expanded Dataset. :1.
99. Quel est le rôle de l'Assurance maladie dans la régulation des soins ? [Internet]. vie-publique.fr. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/37930-caisses-nationales-et-primaires-dassurance-maladie-et-regulation>
100. La fixation des prix du médicament [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
101. Remboursement des médicaments [Internet]. [cité 1 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F21760>
102. CEPS (Comité économique des produits de santé) - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
103. Renauer C. 5 Things You Need to Know About Loxo Oncology's Revolutionary New Cancer Drug - [Internet]. The Motley Fool. 2018 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.fool.com/investing/2018/11/28/5-things-you-need-to-know-about-loxo-oncologys-rev.aspx>
104. FDA approves Roche's Rozlytrek (entrectinib) for people with ROS1-positive, metastatic non-small cell lung cancer and NTRK gene fusion-positive solid tumours [Internet]. 2019 [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-08-16.htm>
105. Japan becomes the first country to approve Roche's personalised medicine Rozlytrek [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-18.htm>
106. Welcome to Ministry of Health, Labour and Welfare [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mhlw.go.jp/english/index.html>
107. Basket Study of Entrectinib (RXDX-101) for the Treatment of Patients With Solid Tumors Harboring NTRK 1/2/3 (Trk A/B/C), ROS1, or ALK Gene Rearrangements (Fusions) - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 20 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02568267>
108. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Targeted Clinical Trials to Reduce the Risk of Antimicrobial Resistance The SCOUT Study: « Short Course Therapy for Urinary Tract Infections in Children » [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 25 août 2022]. Report No.: NCT01595529. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01595529>
109. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, Keating K, Paracha N, Fellous M, et al. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers. *Cancers*. 31 mars 2022;14(7):1793.
110. Liu D, Offin M, Harnicar S, Li BT, Drilon A. Entrectinib: an orally available, selective tyrosine kinase inhibitor for the treatment of NTRK, ROS1, and ALK fusion-positive solid tumors. *Ther Clin Risk Manag*. 20 juill 2018;14:1247-52.
111. Roche undercuts price of Bayer cancer drug after winning FDA approval [Internet]. PMLive. 2019 [cité 25 août 2019]. Disponible sur: https://www.pmlive.com/pharma_news/roche_undercuts_price_of_bayer_cancer_drug_after_winning_fda_approval_1297754

112. in-pharmatechnologist.com. Roche's tumour-agnostic drug approved by FDA, priced under competitor drug [Internet]. in-pharmatechnologist.com. 2019 [cité 25 août 2019]. Disponible sur: <https://www.in-pharmatechnologist.com/Article/2019/08/19/FDA-approves-Roche-s-tumour-agnostic-drug>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : FAUCOEUR

Prénom : Agathe

Titre de la thèse :

Thérapie agnostique de tumeurs :
Exemple du développement d'un traitement ciblant les fusions NTRK

Mots-clés : oncologie, thérapie ciblée, essais clinique, fusion NTRK, Larotrectinib

Résumé :

L'un des défis actuels de la recherche en oncologie est l'identification des facteurs oncogéniques présents dans la tumeur d'un patient, et pouvant être directement ciblés par un médicament. Les innovations thérapeutiques d'aujourd'hui peuvent agir sur l'altération d'un gène bien précis. Dans ce contexte, la thérapie ciblée est une médecine dite de précision, permettant d'adapter le traitement à un patient susceptible d'y répondre favorablement. Par exemple, le Larotrectinib est un médicament qui a été autorisé de façon précoce. Pour la première fois en France, les patients ont accès à une thérapeutique anti-cancéreuse dont l'indication est basée sur la mutation d'un gène, sans se préoccuper de l'origine histologique de la tumeur. Il s'agit d'un nouveau modèle dans le développement clinique de molécules anticancéreuses « agnostiques pour les tissus », qui joue un rôle majeur dans l'évolution de la conception des essais cliniques des nouveaux médicaments et de leur accès au marché.

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Louis CAZIN, Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille), Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte Contre le Cancer des Hauts de France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique.

Assesneur : Professeur Pascal DAO PHAN, Directeur de la Recherche clinique en France chez Bayer HealthCare SAS à Loos, Professeurs Associés de Chimie thérapeutique à la Faculté de Pharmacie (UFR3S, Université de Lille).

Membre extérieur : Docteur Soumeiya Khadidja KHADIR, Conseiller Scientifique en Oncologie chez Bayer HealthCare SAS à Loos, Chirurgien Attaché au CHU de Bicêtre.