



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

2 JUIN 2021

selpercatinib
RETSEVMO 40 mg et 80 mg, gélules

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base :

- des résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-431, résultats attendus au plus tard pour octobre 2023), dans le CBNPC avec une fusion du gène RET et ,
- des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2^{ème} ligne et plus de traitement, ainsi qu'aux résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025), dans le CMT avec une mutation du gène RET,
- et les données du registre des patients traités en France par RETSEVMO (selpercatinib) dans le CMT avec une mutation du gène RET.

Avis défavorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données, dans la prise en charge :

- des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avec une fusion RET et
- des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation RET.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

- Cancer bronchique non à petites cellules

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les fusions rearranged during transfection (RET) s'observent chez 1 à 2 % des patients et principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome.

Avant la mise à disposition du selpercatinib, en l'absence de traitement ciblant spécifiquement la fusion RET, les traitements utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique dont la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1) et sans donnée spécifique chez les patients présentant un réarrangement de RET, étaient l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie.

Actuellement, les recommandations françaises AURA (2021), en cas de réarrangement de RET, propose comme option thérapeutique, l'inclusion dans un essai clinique ou une ATU nominative pour du pralsetinib ou du selpercatinib à partir de la seconde ligne.

Chez les patients ayant une altération d'EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600E pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles, la prise en charge repose sur des ITK anti-EGFR, anti-ALK et anti-ROS1 dès la 1^{ère} ligne de traitement et à partir de la 2^{ème} ligne pour BRAF-V600E.

Place du médicament

Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les experts) et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge de CBNPC avec fusion RET au stade avancé, après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine (en 2^{ème} ligne ou plus).

A noter qu'en cas de RET positif, l'immunothérapie n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans ce contexte et que d'après les recommandations NCCN (2021) le taux de réponse serait faible.

Il convient de souligner que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

- Cancer médullaire de la thyroïde

Chez l'adulte, en cas de CMT au stade localement avancé non opérable ou métastatique, agressif et symptomatique / progressif, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ non commercialisé en France à ce jour) sont actuellement préconisés comme traitement systémique, en première ligne de traitement.

En pédiatrie, le vandétanib (CAPRELSA) est actuellement le seul traitement systémique disponible du cancer médullaire de la thyroïde chez l'enfant âgé de plus de 5 ans au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limité aux formes symptomatiques et agressives.

Il n'y a actuellement pas d'alternatives validées en cas d'échec à ces traitements.

Place du médicament

Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les associations de patients et les experts), et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge d'un cancer médullaire de la

thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. La Commission souligne qu'un seul patient âgé de 17 ans a été traité dans l'étude.

Il convient de souligner que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

- Cancer de la thyroïde avancé (hors histologie médullaire)

Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde avancé avec une fusion du gène RET, au regard des données limitées (19 patients évaluable) disponibles dans cette indication, la place de RETSEVMO en monothérapie n'est pas établie.

Dans toutes les indications retenues pour le remboursement, il conviendra de prendre en compte le risque d'événements indésirables d'intérêt particulier tels que l'élévation des transaminases, l'allongement de l'intervalle QT, l'hypertension artérielle, l'hypersensibilité et les hémorragies, mentionnés dans le RCP.

► Recommandations particulières

Concernant le cancer médullaire de la thyroïde, en raison de la complexité de la prise en charge de ce cancer rare, la Commission préconise que la décision d'instauration du traitement par RETSEVMO (selpercatinib) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement devra être mis en place et suivi par un centre de référence et de compétence dans la CMT.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr