



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHESE D'AVIS 23 MARS 2022

pralsetinib
GAVRETO 100 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en 2^{ème} ligne et plus, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection).

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 (AcceleRET-Lung, analyse principale pour décembre 2024) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET.

Avis défavorable au remboursement en 1^{ère} ligne, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection).

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique.

La prise en charge du CBNPC avancé en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible), repose sur l'immunothérapie ou l'immuno-chimiothérapie, pour les patients éligibles.

En 2^{ème} ligne, la prise en charge du CBNPC repose sur :

- l'administration d'un anti-PD-1/PD-L1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1 $\geq$ 50% : OPDIVO (nivolumab), TECENTRIQ (atezolizumab) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq$ 1% ;
- la chimiothérapie avec notamment les protocoles à base de pémétrexed s'il n'a pas été précédemment utilisé, ou les protocoles à base de docétaxel.

Les recommandations françaises de 2021 orientent les patients concernés par la fusion RET vers pralsetinib ou selpercatinib à partir de la seconde ligne de traitement, ou vers un essai clinique.

Dans ses recommandations de décembre 2021, le NCCN préconise préférentiellement le selpercatinib ou le pralsetinib en première ligne lorsque la fusion RET a été détectée avant la mise en place du traitement.

Lorsque la fusion RET est détectée durant la première ligne de traitement systémique, il recommande de terminer le cycle de cure de chimio-immunothérapie initialement prévu ou d'interrompre, et de faire le relai avec selpercatinib ou pralsetinib.

En cas de progression après la première ligne de traitement, et même si un relai par inhibiteur de RET a été réalisé, les lignes de traitement ultérieurs se composent d'immunothérapies et de chimiothérapies.

Place du médicament

Compte-tenu :

- de l'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients avec une faible représentativité de patients naïfs de tout traitement (75 patients sur les 233 évaluable au cut-off de novembre 2020) ;
- de l'impossibilité d'évaluer l'apport de GAVRETO (pralsetinib) par rapport aux chimiothérapies en l'absence de comparaison directe (essai monobras) alors que cette comparaison était possible ;
- de l'existence d'une étude de phase III, en 1^{ère} ligne, évaluant GAVRETO (pralsetinib) par rapport aux chimiothérapies $\pm$ immunothérapie, dont l'analyse principale est attendue pour décembre 2024 ;
- la Commission considère que GAVRETO (pralsetinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement, chez des patients non précédemment traités.

Dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus, la Commission prend en compte les points suivants :

- le faible niveau de preuve des données : essai monobras dont les résultats sont fondés sur un taux de réponse objective (68% dans la population globale de l'étude) ;
- le besoin médical en 2^{ème} ligne de traitement où les options thérapeutiques sont plus réduites ;
- et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance ;

la Commission considère que GAVRETO (pralsetinib), en monothérapie, est une option de traitement.

A noter qu'en cas de RET positif, l'immunothérapie n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans ce contexte et que 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 GAVRETO (pralsetinib), 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).

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