

Décision n° 2022.0164/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RETSEVMO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 mai 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité RETSEVMO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Lilly France pour la spécialité RETSEVMO, reçue le 10 février 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 18 février 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 18 février 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 22 février 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 mai 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament RETSEVMO, dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire Lilly France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare ou invalidante. En effet, le cancer médullaire de la thyroïde représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde et la mutation RET est retrouvée dans 40-60% des cas pour la forme sporadique, et 90-100% des cas pour la forme héréditaire. La survie des patients atteints de CMT est fortement corrélée au stade de la maladie au diagnostic. Le taux de survie est de moins de 20% à 10 ans chez les patients avec métastases au diagnostic et le caractère invalidant de la maladie a été corroboré par les associations de patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où les traitements disponibles (chimiothérapie et inhibiteur multi kinase non spécifique de la mutation RET) sont actuellement utilisés hors AMM et qu'il n'existe pas de consensus formalisé pour la prise en charge de ces patients dans l'indication visée par la demande.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare, et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation RET et les données préliminaires disponibles (Etude Libretto-001 de phase I/II), avec un faible recul, suggèrent un taux de réponse significatif. En outre le besoin médical a été jugé insuffisamment couvert par la Commission. Toutefois son apport thérapeutique est difficilement quantifiable en l'absence de données comparatives (directes ou indirectes). Le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté par la Commission.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

RETSEVMO 40 mg, gélules
Plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/alu) – Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 302 353 6 2)

RETSEVMO 80 mg, gélules
Plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/alu) – Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 302 354 0 9)

du laboratoire Lilly France

dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 mai 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****selpercatinib****RETSEVMO 40 et 80 mg,****gélules****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 11 mai 2022**

- Cancer médullaire de la thyroïde
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : Traitement en monothérapie des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	<u>78</u>
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	15
6.	Recommandation de la Commission	16
7.	Informations administratives et réglementaires	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de RETSEVMO 40 et 80 mg, gélules, dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique

RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu une AMM conditionnelle centralisée dans le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), dans cette même indication, le 11 février 2021.

De novembre 2019 à mai 2021, RETSEVMO (selpercatinib) a été disponible en France dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives octroyées par l'ANSM dans une indication plus restreinte « les patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET (+), **ayant progressé après un traitement par vandétanib** ». Au 17 mai 2021, 33 patients étaient traités par RETSEVMO pour un CMT RET+. Depuis le 17 mai 2021, RETSEVMO (selpercatinib) est disponible et pris en charge au titre du post-ATU uniquement pour les patients chez qui ce traitement a été instauré avant cette date. Aucune ATU de cohorte n'a été octroyée.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence le 03/03/2021¹.

Rappel de l'évaluation de droit commun par la Commission dans le CMT (avis du 02/06/2021)

Dans son avis du 02 juin 2021², la Commission a rendu un avis conditionnel favorable (**SMR faible, ASMR V**) au remboursement de RETSEVMO (selpercatinib) dans une partie restreinte de l'indication de l'AMM incluant l'indication concernée par la présente demande d'accès précoce à savoir : en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Le maintien de cet avis a été conditionné à la réévaluation de RETSEVMO dans un délai maximum de 3 ans, de données supplémentaires issues d'une comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle de ces patients, a minima versus un contrôle historique externe, dans le cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation du gène RET et d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CMT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO en France.

Par ailleurs, la Commission a souhaité être destinataire de l'ensemble des données requises par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle avec un rapport annoncé pour février 2025 pour l'étude de phase III (LIBRETTO-531) en 1ère ligne de traitement dans le CMT avec une mutation du gène RET.

Pour les évaluations relatives aux autres indications AMM de RETSEVMO (selpercatinib), se référer à l'avis de la CT du 02/06/21.

¹ Pour rappel, le laboratoire doit effectuer une demande de prise en charge de droit commun dans le mois qui suit l'AMM.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) en date du 02 juin 2021.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

La présente demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM concerne une partie restreinte de l'AMM conditionnelle (procédure centralisée) octroyée à RETSEVMO le 11 février 2021 à savoir :

RETSEVMO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

→ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

La présente demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM ne concerne pas les indications suivantes, également incluses dans l'AMM conditionnelle (procédure centralisée) octroyée à RETSEVMO le 11 février 2021 à savoir :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

3. Posologie et mode d'administration

« La dose recommandée de Retsevmo sur la base du poids corporel est :

- moins de 50 kg : 120 mg deux fois par jour.
- 50 kg ou plus : 160 mg deux fois par jour.

En cas de vomissement ou d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire mais prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

[...] ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), est un cancer rare qui représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde soit entre 330 et 660 patients par an³.

³ Niccolli-Sire P, Conte-Devolx B. Cancer médullaire de la thyroïde. Annales d'Endocrinologie. Orphanet. Octobre 2007

Chez l'enfant, l'incidence annuelle des cancers médullaires de la thyroïde a été estimée à 0,54 cas pour 100 000 patients par an⁴.

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se présente sous deux formes : la forme sporadique (CMT non héréditaire), majoritaire, qui représente environ 70% des cas et la forme familiale (CMT héréditaire) dans près de 30 % des cas⁵, liée à une mutation du gène RET, qui s'intègre alors dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2). La NEM 2 est une affection héréditaire rattachée à des mutations germinales du gène RET, dont il existe plusieurs variants phénotypiques.⁶

Alors que chez l'adulte le CMT est majoritairement de forme sporadique, chez l'enfant il est presque toujours de forme familiale (mode de transmission autosomique dominant).⁷

Ces cancers sont révélés principalement par la présence d'un nodule thyroïdien associé ou non à des adénopathies satellites, et peuvent être accompagnés de symptômes peu spécifiques tels qu'une dysphagie, une dysphonie, ou principalement une diarrhée invalidante. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

La survie des patients atteints de CMT est fortement corrélée au stade de la maladie au diagnostic. Le taux de survie est de moins de 20% à 10 ans chez les patients avec métastases au diagnostic⁶.

➔ Conclusion

La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est destinée à traiter une maladie grave, rare, et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le traitement du CMT est essentiellement chirurgical au stade localisé, et consiste en une thyroïdectomie totale.

Au stade de maladie métastatique ou localement avancé non opérable, la conduite à tenir dépend du volume tumoral, de l'évolution de la maladie et des symptômes. Des traitements systémiques peuvent être discutés.

Chez l'adulte, depuis 2012, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ non commercialisé en France à ce jour) ont eu l'AMM dans le CMT au stade localement avancé non opérable ou métastatique suite à la démonstration par rapport au placebo d'un gain en termes de survie sans progression et de taux de réponse, avec toutefois la démonstration d'une absence de gain en survie globale. Leur indication doit être limitée aux formes symptomatiques et agressives, ce qui correspond à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide. L'indication du traitement ne doit pas être fondée sur un seul critère comme la progression tumorale selon les critères RECIST. Le libellé de l'indication validée par l'AMM précise par ailleurs que : « Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ».

⁴ Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res 2009 ; 156 : 167-72.

⁵ INCA. Cancers de la thyroïde. Du diagnostic au suivi. Février 2020. https://www.e-cancer.fr/content/download/291475/4150776/file/Cancer_de_la_thyroïde_du_diagnostic_au_suivi_mel_20200605.pdf

⁶ Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007 www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroïde-FRfrPro8686v01.pdf

⁷ Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. Bull Cancer 2013; 100: 780-8.

Le vandétanib et le cabozantinib sont les traitements systémiques de première ligne préconisés à ce stade de la maladie selon le NCCN 2022⁸ et l'ESMO 2019⁹, (indépendamment du statut mutationnel).

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

Il n'existe pas d'alternatives disposant d'une AMM pour la prise en charge des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé et ayant précédemment reçu un traitement par vandétanib et/ou cabozantinib. A ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont utilisées hors AMM et discutées en RCP au sein de réseaux (ex : TUTHYREF).

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de son AMM, les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RETSEVMO (selpercatinib) sont les traitements utilisés chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé ayant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Aucune spécialité n'a l'AMM actuellement en France pour les patients atteints de CMT avec mutation de RET.

Actuellement en France, au stade localement avancé non opérable ou métastatique du CMT (indépendamment du statut mutationnel), seul CAPRELSA (vandétanib) est disponible pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes et enfants à partir de 5 ans. Il est presque exclusivement utilisé en France.

Le cabozantinib (COMETRIQ) est une alternative thérapeutique médicamenteuse validée uniquement chez l'adulte, cependant cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui n'a pas l'indication dans le CMT mais qui est utilisé en pratique hors AMM.

➔ En 2^{ème} ligne de traitement et plus (après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib).

Dans cette indication de 2^{ème} ligne et plus, en fonction des lignes antérieures, l'utilisation du cabozantinib ou du vandétanib lorsqu'ils n'ont pas été précédemment utilisés, est une alternative (hors AMM) selon avis de réunion concertation pluridisciplinaire (RCP).

D'autres options sont possibles tels que le lenvatinib ou le sunitinib, inhibiteurs multikinases (IMK) utilisés en hors AMM, après discussion en RCP (réunion concertation pluridisciplinaire).

L'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique en traitement de recours est réservée aux patients qui progressent après traitement ciblé par inhibiteur multikinase (IMK) ou présentant des contre-indications à ces traitements.

Des alternatives (chimiothérapie ou IMK) sont susceptibles d'être utilisées hors AMM, selon avis de réunion concertation pluridisciplinaire (RCP), en pratique clinique.

A noter qu'un autre médicament, le pralsetinib (GAVRETO), appartenant à la même classe thérapeutique que RETSEVMO (selpercatinib), a obtenu une AMM européenne le 18 novembre 2021 dans le cancer bronchique non à petites cellules. Ce médicament a fait l'objet d'une ATU nominative en France

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Avril 2022. Version 1.2022

⁹ Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883

dans l'indication du carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET mutation positif, ayant progressé après un traitement par vandetanib depuis novembre 2019. La spécialité GAVRETO (pralsetinib), qui a été octroyé uniquement dans un cadre d'ATU nominative n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

4.2.2.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

➔ Conclusion

Dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé ayant une mutation du gène RET, chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandetanib en 2^{ème} ligne et plus, les alternatives précitées sont susceptibles d'être utilisées hors AMM en pratique clinique, selon avis de RCP.

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à RETSEVMO (selpercatinib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication retenue pour l'autorisation d'accès précoce accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement disposant d'une AMM et de consensus formalisé pour la prise en charge des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé et ayant précédemment reçu un traitement par vandetanib et/ou cabozantinib. La stratégie de prise en charge, à ce stade de la maladie, est essentiellement à visée palliative, et les options thérapeutiques (chimiothérapies ou IMK) sont utilisées hors AMM et discutées en RCP (réunion concertation pluridisciplinaire) en pratique clinique.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave ou rare ou invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par RETSEVMO (selpercatinib) ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, attestant de son efficacité et de sa sécurité sur la base des données préliminaires d'efficacité et tolérance disponibles.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

RETSEVMO (selpercatinib) est la première thérapie ciblée inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ayant obtenu une AMM qui cible spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène REarranged during Transfection (RET-positif), et qui s'administre par voie orale en deux prises quotidiennes

Aussi RETSEVMO (selpercatinib) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge, que ce soit en termes d'efficacité (y compris la qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande du laboratoire repose principalement sur les résultats issus d'une étude de phase I/II (étude LIBRETTO-001) non comparative, multicentrique, d'escalade de dose et d'expansion.

Cette étude a été réalisée chez des patients atteints de tumeurs solides avancées dont principalement le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avec une altération moléculaire de RET (fusion ou mutation). Les inclusions dans cette étude sont toujours en cours.

A noter que les données relatives aux tumeurs autres que celles du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), non concernées par la demande d'accès précoce, ne seront pas présentées.

4.5.2.1 Efficacité

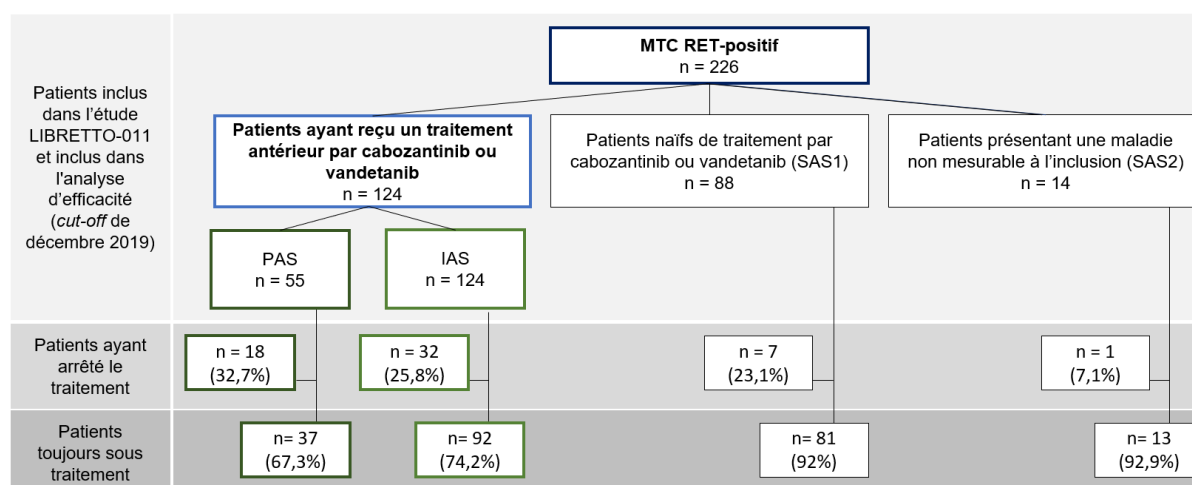
Etude LIBRETTO-001

Cette étude multi-cohortes est en cours d'inclusion (environ 850 patients à inclure).

Les données présentées sont issues d'une analyse intermédiaire (cut-off du 16 décembre 2019 demandé par les agences réglementaires), pour lequel l'intégralité des données relatives aux caractéristiques des patients et de leur maladie, l'exposition au traitement ainsi qu'à l'efficacité et à la tolérance du selpercatinib est disponible (n=226 patients). A titre informatif des données du cut-off du 30 mars 2020 (données parcellaires) avec un suivi supplémentaire de 3,5 mois ont aussi été fournies.

Seuls les résultats de l'analyse Integrated Analysis Set (IAS, n=124 patients) seront présentés ci-après. L'IAS comprend tous les patients atteints d'un CMT localement avancé ou métastatique ayant une mutation de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II), et ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib.

Les autres analyses réalisées telles que l'analyse PAS (Primary Analysis Set, n=55 premiers patients inclus) moins puissante que l'analyse IAS, dans des populations hors-AMM (patients naïfs de traitements systémiques antérieur (n=88), ou ayant une maladie non mesurable à l'inclusion (n=14) ne sont pas présentées.



Effectifs

A l'inclusion dans l'étude LIBRETTO-001, les patients de l'analyse IAS atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation RET avaient un âge médian de 57,5 ans [17- 90 ans], et 1 seul patient avait moins de 18 ans. Il s'agissait majoritairement d'hommes (65,3 %). L'indice de performance ECOG rapporté était de 0-1 chez 115 (92,7 %) patients ou de 2 chez 9 (7,3 %) patients et 123 (99,2%) des patients étaient atteints d'un cancer au stade métastatique. L'ancienneté du diagnostic de la maladie métastatique était de 50 [0,5 ;299,9] mois.

Le nombre médian de lignes de traitements systémiques antérieurs a été de 2 [1-8] et 89 (71,8%) des patients avaient reçus une ou deux lignes de traitements, 35 (28,2%) au moins trois lignes de traitements antérieurs. Il s'agissait pour la majorité des patients (77,4%) du vandétanib et pour 72 des patients (58,1%) du cabozantinib. Les autres traitements systémiques antérieurs étaient : la chimiothérapie (15 patients), un anti-PD1 (11 patients), et « autres » (18 patients).

Tableau 1 LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - caractéristiques démographiques des patients

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandetanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
Age, (années)		
Médiane	57,0	57,5
[Min ; Max]	[17 ; 84]	[17 ; 90]
Classes d'âge, n (%)		
<18 ans	1 (1,8)	1 (0,8)
[18-44] ans	9 (16,4)	21 (16,9)
[45-64] ans	27 (49,1)	59 (47,6)
[65-74] ans	12 (21,8)	32 (25,8)
≥ 75 ans	6 (10,9)	11 (8,9)
Sexe, n (%)		
Homme	36 (65,5)	81 (65,3)
Femme	19 (34,5)	43 (34,7)

Origine ethnique, n (%)		
Caucasien	49 (89,1)	111 (89,5)
Africain ou Afro-Américain	1 (1,8)	2 (1,6)
Asiatique	0	1 (0,8)
Autre/Non renseigné	5 (9,1)	10 (8,1)
IMC, kg/m2		
n	55	120
Médiane	24,24	23,02
[Min ; Max]	[16,4 ; 59,1]	[15,2 ; 59,1]
Statut de performance ECOG, n (%)		
0	11 (20,0)	31 (25,0)
1	41 (74,5)	84 (67,7)
2	3 (5,5)	9 (7,3)

Tableau 2 LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - Traitements antérieurs

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
Traitement systémique antérieur, n (%)		
Oui	55 (100,0)	124 (100,0)
Inhibiteurs multikinase	55 (100,0)	124 (100,0)
Cabozantinib	37 (67,3)	72 (58,1)
Vandétanib	42 (76,4)	96 (77,4)
Sorafenib	2 (3,6)	6 (4,8)
Lenvatinib	8 (14,5)	12 (9,7)
Autre	10 (18,2)	16 (12,9)
Chimiothérapie	7 (12,7)	15 (12,1)
À base de sels de platine	2 (3,6)	2 (1,6)
À base de taxanes	1 (1,8)	3 (2,4)
Iode radioactif	0	0
Anti-PD1	8 (14,5)	11 (8,9)
Autre traitement systémique	8 (14,5)	18 (14,5)
Non	0	0
Nombre de traitements systémiques antérieurs, n (%)		
Moyenne	2,2	2,1
Ecart-type	1,4	1,4
Médiane	2,0	2,0
[Min ; Max]	[1 ; 8]	[1 ; 8]

0	0	0
[1 ;2]	37 (67,3)	89 (71,8)
≥ 3	18 (32,7)	35 (28,2)
Radiothérapie antérieure, n (%)		
Oui	33 (60,0)	67 (54,0)
Non	22 (40,0)	57 (46,0)
Chirurgie oncologique antérieure, n (%)		
Oui	50 (90,9)	112 (90,3)
Non	5 (9,1)	12 (9,7)

La détection de la mutation RET n'a pas été centralisée dans l'étude.

La mutation du gène RET a été en majorité identifiée par la technique NGS (Next-Génération Sequencing) sur prélèvement tumoral chez 79,0% des patients dans l'analyse IAS. Il s'agissait d'une mutation M918T sur l'exon 16 du gène RET pour près des deux tiers d'entre eux (60,0% et 62,9% respectivement dans le PAS et l'IAS).

Résultats

A la date de cut-off du 16 décembre 2019 (suivi médian de l'étude d'environ 12 mois).

➔ Critère de jugement principal : Taux de réponse

A cette date d'analyse, chez les patients ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib, le taux de réponse objective lors du traitement par selpercatinib a été de 67,7% (IC_{95%} [58,8 ; 75,9]) selon le CRI (critère de jugement principal) pour l'ensemble des 124 patients inclus dans l'analyse d'efficacité (IAS) dont 5 réponses complètes.

➔ Parmi les critères de jugement secondaires :

- la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte que ce soit selon que l'évaluation ait été réalisée par l'investigateur ou le CRI.
- la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte selon le CRI. Selon l'investigateur, elle a été de 27,4 mois IC_{95%} [16,4 ; NE] avec un suivi médian de 13,2 mois.
- la médiane de survie globale n'a pas été atteinte que ce soit selon que l'évaluation ait été réalisée par l'investigateur ou le CRI avec 18/124 (14,5%) événements observés.

Au cut-off du 30 mars 2020 (avec 3,5 mois supplémentaires)

Après un suivi supplémentaire de 3,5 mois de ces mêmes patients (cut-off du 30 mars 2020), les résultats d'efficacité étaient comparables en termes de taux de réponse objective (70,2% (IC_{95%} [61,83 ; 78,0] d'après l'analyse IAS), de durée médiane de la réponse (non atteinte) et de durée médiane de survie sans progression (non atteinte). La durée médiane de survie globale a été de 33,3 mois (IC_{95%} [33,2 ; NE]) d'après l'analyse PAS et IAS.

Qualité de vie

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, des données disponibles sur la qualité de vie issues d'analyses exploratoires sur un nombre limité de patients, aucune conclusion formelle ne peut

être tirée sur les résultats de l'évaluation de la qualité de vie (analyse effectuée avec l'échelle mSITDAT et QLQ-C30).

4.5.2.2 Tolérance

Etude LIBRETTO-001

Tous les patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement à la date du cut-off du 16 décembre 2019 ont été inclus dans l'analyse de la tolérance c'est-à-dire 702 patients.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) avec RETSEVMO (selpercatinib) ont été la sécheresse buccale (38,7%), la diarrhée (36,2%), l'hypertension (35,0%), l'augmentation des ASAT (29,9%), l'augmentation des ALAT (28,6%), la fatigue (28,1%), la constipation (25,4%), l'œdème périphérique (23,5%), les céphalées (22,9%) et les nausées (22,6%).

Sur les 702 patients ayant reçu au moins une dose de selpercatinib, 56,3 % des patients ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4 dont 48,6 % un EI de grade 3 et 7,7% un EI de grade 4. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($>5\%$) ont été l'hypertension artérielle (17,5%), l'augmentation des ALAT (9,1%), l'augmentation des ASAT (7,4%) et l'hyponatrémie (5,1%).

Trente-sept patients (5,3%) ont définitivement arrêté le traitement par selpercatinib en raison de la survenue d'un EI.

Environ un tiers (33,3 %) des patients ont eu au moins un EI grave. Les EI graves les plus fréquents ont été la pneumonie (3,0%), l'augmentation des ALAT, l'augmentation des ASAT, la dyspnée et l'hyponatrémie (1,7% chacun).

Enfin, 27 patients sont décédés dont 13 des suites d'une progression de la maladie et un patient d'une cause inconnue. Pour les 13 autres patients, le décès a été attribué à la survenue d'EI : un arrêt cardiaque (2 patients), une insuffisance respiratoire (2 patients), une septicémie, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une hémorragie post-chirurgicale, une hémoptysie, une hémorragie cérébrale, une obstruction gastrique, un syndrome de défaillance multiviscérale et une hernie cérébrale (1 chacun). Aucun n'a été considéré comme lié au selpercatinib par l'investigateur (étude ouverte).

n (%)	CBNPC RET-positif n = 329	CMT RET-positif n = 299	Total n = 702
Patients avec > 1 EI	325 (98,8)	297 (99,3)	695 (99,0)
Patients avec > EI de grade 3 ou 4	184 (55,9)	168 (56,2)	395 (56,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	21 (6,4)	11 (3,7)	37 (5,3)
Patients avec > 1 EI grave	118 (35,9)	89 (29,8)	234 (33,3)
EI ayant entraîné le décès	12 (3,6)	6 (2,0)	21 (3,0)

Événements indésirables d'intérêt particulier

Augmentation des transaminases

Au moins un EI d'élévation des ASAT ou d'élévation des ALAT a été rapporté chez respectivement 29,9% et 28,6% des patients par l'investigateur

Pour 103 patients ces EI ont été considérés de grade 3 et pour 13 patients de grade 4. Pour 24 patients ces EI ont été jugés graves.

Cinq patients ont dû définitivement arrêter le traitement par selpercatinib.

Des élévations des ALAT ont été rapportées chez 50,9% des patients dont 7,5% de grade 3 ou 4 et les élévations des ALAT ont été rapporté chez 44,7% des patients dont 9,1% de grades 3 ou 4

Hypersensibilités

Au total, 30/702 patients (4,3%) dont 25 traités par selpercatinib pour un CBNPC RET-positif ont présenté au moins un EI « hypersensibilité ». Pour onze de ces patients, ces EI ont été considérés de grade 3 et pour 12 de ces patients, ces EI ont été jugés graves (tous ont été traités par selpercatinib pour un CBNPC RET-positif).

Hypertension artérielle

Au total, 252/702 patients (35,9%) ont présenté au moins une élévation de la pression artérielle au cours du traitement par selpercatinib. Pour près de la moitié de ces patients, ces élévations de la pression artérielle ont été considérées de grade 3¹⁰ ou 4 (seul 1 patient a eu un grade 4) et pour 6 patients cet EI a été jugés grave.

Allongement du QT

L'EI « allongement de l'intervalle QT » a été observé chez 116/702 patients (16,5%) parmi lesquels 90 (77,6%) ont été considérés comme relié au selpercatinib par l'investigateur. La plupart des patients ont présenté un EI de grade 1 (40/116 soit 34,5%) ou de grade 2 (48/116 soit 41,4%).

Le risque de développer de potentielles arythmies cardiaques due à un allongement de l'intervalle QT a été intégré dans le PGR de selpercatinib et des recommandations à ce sujet figurent dans le RCP.

A la date de cut-off du 30 mars 2020, un total de 740 (99,2%) patients sur les 736 patients ont présenté au moins un EI avec un profil comparable à celui décrit au cut-off de décembre 2019.

PGR

Le résumé des risques du PGR de RETSEVMO (selpercatinib) (version 1.1 du 25/10/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Atteintes hépatiques Arythmie cardiaque due à un allongement de l'intervalle QT Toxicité sur la reproduction et le développement.
Informations manquantes	Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Données issues de PSUR

Un PSUR (PBRER) couvrant une période d'un an depuis la mise sur le marché, et un PSUR allant du 09 mai 2021 au 08 novembre 2021 ont été fournis par le laboratoire.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en post commercialisation, de façon cumulée et jusqu'au 8 novembre 2021, concernent les classes de systèmes organes (SOC) suivants :

- SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 18,5%

¹⁰ Une hypertension de grade 3 est définie par une pression artérielle systolique maximale supérieure à 160 mmHg.

- SOC investigations : 16,4 %
- SOC troubles gastro-intestinaux : 12,1%
- SOC atteintes cutanées et du tissu sous-cutané : 19,0%

Le rapport bénéfice/risque de selpercatinib reste favorable.

4.5.3 Plan de développement

Dans le cadre de son AMM conditionnelle, afin de confirmer l'efficacité et la tolérance notamment à long terme du selpercatinib, le laboratoire a l'obligation de mener les études suivantes dans le CMT :

Description	Date
<i>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO 001 avant le.</i>	<i>Dernier trimestre 2023</i>
<i>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le</i>	<i>1^{er} trimestre 2025</i>

Dans son avis du 2 juin 2021, la Commission a souhaité notamment être destinataire de l'ensemble des données requises par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle avec un rapport annoncé pour février 2025 pour l'étude de phase III (LIBRETTO-531) **en première ligne de traitement dans le CMT** avec mutation du gène RET.

4.5.4 Conclusion

Au total, il convient de prendre en compte :

- la nouvelle modalité de prise en charge que représente le produit RETSEVMO ciblant spécifiquement la mutation RET ;
- du taux de réponse globale (critère principal et de substitution) observé d'environ 68% dans l'étude multi cohortes, de phase I/II LIBRETTO-001, dans une indication validée par une AMM conditionnelle en 2^{ème} ligne et plus dans le traitement du CMT avancé avec une mutation du gène RET ;
- le caractère préliminaire et purement descriptif des données d'efficacité et de tolérance issues d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase I/II, non comparative, avec un faible recul ;
- une démonstration de la valeur prédictive de la mutation RET non assurée, en l'absence de données comparatives ;
- un plan de développement prévoyant des résultats, avec une étude de phase III, dans une indication en première ligne de traitement (différente de l'indication sollicitée).

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté par la Commission et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☒ Besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, RETSEVMO (selpercatinib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En effet, le cancer médullaire de la thyroïde représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde et la mutation RET est retrouvée dans 40-60% des cas pour la forme sporadique, et 90-100% des cas pour la forme héréditaire. La survie des patients atteints de CMT est fortement corrélée au stade de la maladie au diagnostic. Le taux de survie est de moins de 20% à 10 ans chez les patients avec métastases au diagnostic et le caractère invalidant de la maladie a été corroboré par les associations de patients.
- ➔ Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où les traitements disponibles (chimiothérapie et inhibiteur multi kinase non spécifique de la mutation RET) sont actuellement utilisés hors AMM.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare, et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- ➔ RETSEVMO (selpercatinib), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation RET et les données préliminaires disponibles (Etude Libretto-001 de phase I/II), avec un faible recul, suggèrent un taux de réponse significatif. En outre le besoin médical a été jugé insuffisamment couvert par la Commission. Toutefois son apport thérapeutique est difficilement quantifiable en l'absence de données comparatives (directes ou indirectes).

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RETSEVMO (selpercatinib) dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 22/02/2022 Date d'examen et d'adoption : 11/05/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association Vivre sans Thyroïde)	
Expertise externe	Oui	
Présentations concernées	RETSEVMO 40 mg, gélules Plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/alu) – Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 302 353 6 2) RETSEVMO 80 mg, gélules Plaquette thermoformée (PCTFE/PVC/alu) – Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 302 354 0 9)	
Demandeur	Lilly France	
AMM	Date pour l'indication concernée : 11/02/2021 (procédure centralisée)	
	AMM conditionnelle	
	Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :	
	Description	Date
	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 avant le.	31 décembre 2023
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparant en première ligne le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	31 octobre 2023	
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au	28 février 2025	

	traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	
	L'AMM est associée à un PGR. Date des rectificatifs et teneur : Notification 61(3) EMEA/H/C/005375/N/0001 approuvée le 06/04/2021 relative à des modifications de la notice (refonte de la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité » et ajout des doses recommandées en rubrique 3). Notification approuvant la variation EMEA/H/C/005375/IB/0003/G le 22/06/2021, relative à l'ajout des conditionnements en plaquette thermoformée	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.	
Classification ATC	L01EX22 selpercatinib	