
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce RETSEVMO - selpercatinib

Rapport n° 1 Période du 16/06/2022 au 30/12/2022

1. Introduction

Le 19/05/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AP), pour le médicament RETSEVMO (selpercatinib) gélules 40mg et gélules 80 mg 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* ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 09/06/2022.

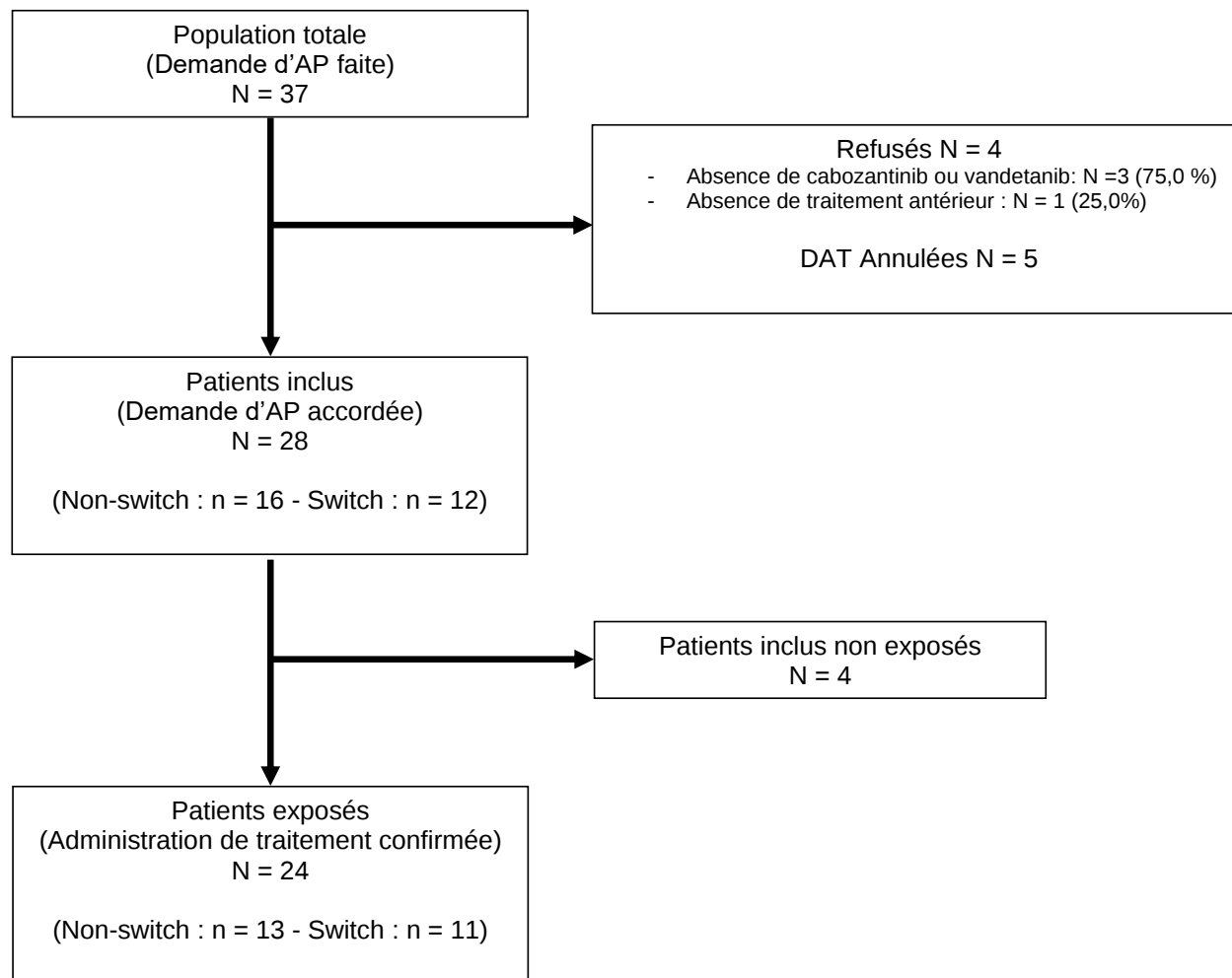
Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication le 11/02/2021.

2. Données recueillies

2.1. Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

2.1.1. Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des populations



Patients non-switch : patients naïfs au selpercatinib à l'inclusion dans l'AP / patients switch : patients issus de l'ATUn

DAT : Demande d'accès au traitement

Figure 2 : Inclusions mensuelles en effectifs cumulés dans l'AP RETSEVMO du 16/06/2022 au 30/12/2022

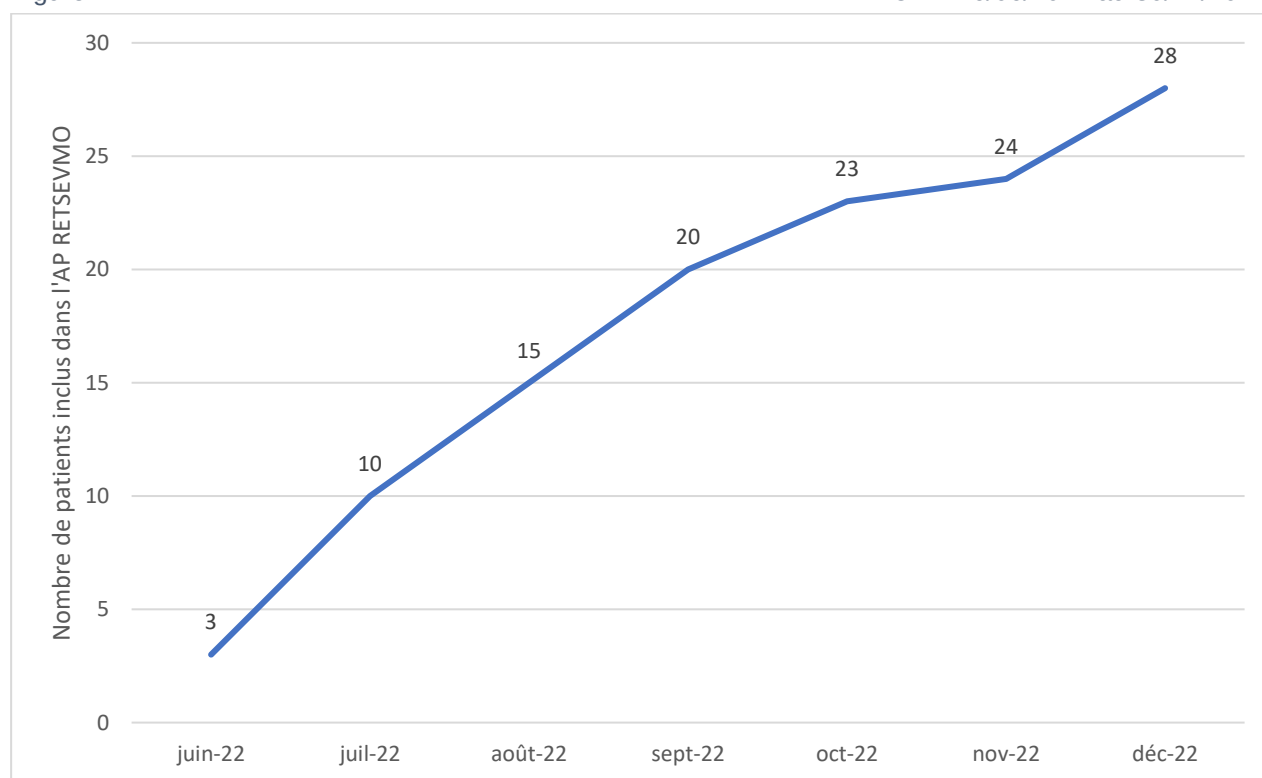


Tableau 1 : Suivi des patients exposés - % données manquantes par variable

	N = 24	
	Nombre de données renseignées	% de données manquantes
Date de naissance	24	0,0 %
Poids	24	0,0 %
Taille	24	0,0 %
Sexe	24	0,0 %
Possibilité d'inclure dans un essai clinique	24	0,0 %
Date de diagnostic du CMT	24	0,0 %
Stade ECOG	24	0,0 %
Nombre de lignes antérieures de traitement systémique	24	0,0 %
Nature du traitement antérieur	24	0,0 %
Date de fin du dernier traitement antérieurement reçu	24	0,0 %
Dose envisagée de selpercatinib	24	0,0 %
Justification en cas de prescription non conforme (3 patients avec prescription non conforme)	3	0,0 %
Date prévue de début de traitement par selpercatinib	24	0,0 %
Remplit les critères d'éligibilité	24	0,0 %
Date de l'arrêt définitif en cas d'arrêt définitif (1 arrêt définitif)	1	0,0 %
Posologie à l'arrêt du traitement en cas d'arrêt définitif	1	0,0 %
Raison de l'arrêt de traitement en cas d'arrêt définitif	1	0,0 %
Date de décès en cas de décès	1	0,0 %
Raison de décès en cas de décès	1	0,0 %
Durée de suivi sous traitement dans le cadre de l'AP, mois		
Médiane	4,7	
Q1 ; Q2	3,0 ; 5,6	
Min ; Max	0,8 ; 6,5	

2.1.2. Caractéristiques générales des patients inclus

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus

N = 28	
Age, ans	
Moyenne	59,6 ± 17,6
Médiane	61,0
Min ; Max	12 ; 89
Données manquantes	0
Nombre de patients pédiatriques, n (%)	1 (3,6 %)
Sexe, n (%)	
Hommes	20 (71,4 %)
Femmes	8 (28,6 %)
Données manquantes	0
Poids, kg	
Moyenne	68,1 ± 15,9
Médiane	67,5
Min ; Max	40 ; 105
Données manquantes	0

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

N = 28			
Ancienneté du diagnostic, mois			
	Switch (N=12)	Non-switch (N=16)	Total (N=28)
N	12	16	28
Moyenne $\pm$ ET	69,8 $\pm$ 47,9	88,7 $\pm$ 111,0	80,6 $\pm$ 88,7
Médiane	57,3	66,1	62,1
Q1 ; Q3	40,8 ; 90,1	13,8 ; 122,8	22,1 ; 102,1
Min. ; Max.	7,3 ; 190,9	0,6 ; 440,6	0,6 ; 440,6
Données manquantes	0	0	0
Nombre de lignes antérieures de traitement systémique, n (%)			
1	24 (85,7 %)		
2	2 (7,1 %)		
4	1 (3,6 %)		
5	1 (3,6 %)		
Données manquantes	0		
Traitement systémique antérieur par cabozantinib, n (%)	6 (21,4 %)		
Traitement systémique antérieur par vandétanib, n (%)	25 (89,3 %)		
Traitement systémique antérieur par cabozantinib et vandétanib, n (%)	3 (10,7 %)		

2.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Tableau 4 : Caractéristiques des prescripteurs

	N = 22
Spécialités des prescripteurs, n (%)	
Oncologie médicale	7 (31,8%)
Oncologie	6 (27,3%)
Endocrinologie	2 (9,1%)
Cancérologie médicale	1 (4,5%)
Endocrinologie diabétologie et nutrition	1 (4,5%)
Oncologie endocrinienne	1 (4,5%)
Oncologie pédiatrique	1 (4,5%)
Pathologie thyroïdienne et tumeurs endocrines	1 (4,5%)
Soins de suite et de réadaptation de cancérologie	1 (4,5%)
Unité de cancérologie pluridisciplinaire thyroïde	1 (4,5%)
Données manquantes	0 (0,0%)
Prescripteurs par zones géographiques, n (%)	
Île-de-France	7 (31,8%)
Auvergne-Rhône-Alpes	3 (13,6%)
Normandie	2 (9,1%)
Pays de la Loire	2 (9,1%)
Occitanie	2 (9,1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 (9,1%)
Guadeloupe	1 (4,5%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (4,5%)
Hauts-de-France	1 (4,5%)
Grand-Est	1 (4,5%)
Données manquantes	0 (0,0%)
Prescripteurs par types d'établissement, n (%)	
CHU	11 (50,0%)
CLCC	10 (45,5%)
Centre Privé	1 (4,5%)
Données manquantes	0 (0,0%)

2.2. Conditions d'utilisation du médicament chez les patients exposés

Tableau 5 : Conditions d'utilisation du médicament chez les patients exposés

	N = 24		
	Switch (N=11)	Non-switch (N=13)	Total (N=24)
Posologie envisagée à l'initiation du traitement, n (%)			
160 mg 2 fois / jour	4 (36,4%)	9 (69,2%)	13 (54,2%)
120 mg 2 fois / jour	4 (36,4%)	4 (30,8%)	8 (33,3%)
80 mg 2 fois / jour	2 (18,2%)	0 (0,0%)	2 (8,3%)
80 mg le matin et 160 mg le soir	1 (9,1%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)
Données manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Arrêt définitif du traitement, n (%)			
Oui	0 (0%)	1 (7,7%)	1 (4,2%)
Non	11 (100%)	12 (92,3%)	23 (95,8%)
Données manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Conformément au RCP, tous les patients de l'AP ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour (posologies recommandées dans le PUT-RD en fonction du poids) à l'exception de 3 patients issus de l'ATUn pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion dans l'AP (problème de tolérance pour 2 patients, et pour un patient, le poids était inférieur à 50 Kg lors du début du traitement).

Une fiche d'arrêt a été reçue pour un seul patient exposé (4,2%). L'arrêt de traitement est lié au décès du patient dans le contexte d'une chirurgie cardiaque (implantation d'une valve aortique par voie percutanée) compliquée. A l'arrêt, ce patient était traité par selpercatinib à la dose de 160 mg 2 fois par jour.

2.3. Données d'efficacité chez les patients exposés

Les mesures d'efficacité initialement prévues comportaient une analyse de la survie globale (courbe de KM et table de survie) et une analyse de la durée de traitement (courbe de KM et table de survie).

Ces analyses n'ont pas pu être réalisées car une fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été reçue que pour 2 patients. De plus, parmi ces 2 patients, un seul a été exposé au traitement. Il s'agit d'une patiente qui a arrêté le traitement du fait de son décès. Le **Tableau 6** décrit les caractéristiques de la patiente décédée ainsi que les causes du décès. Le deuxième patient avec une fiche d'arrêt de traitement n'appartient pas à la population exposée puisque ce patient est décédé en raison de la progression de la maladie et avant de débuter son traitement dans le cadre de l'AP.

Tableau 6 : Détails du patient "exposé" décédé

Numéro du patient	Age	Sexe	Cause du décès	Délai entre l'initiation et le décès	Lien de causalité	Numéro de cas PV
013-001	89 ans	Femme	Chirurgie cardiaque compliquée (TAVI : implantation d'une valve aortique par voie percutanée)	30 jours	Non relié	FR202210000507

2.4. Données de qualité de vie

Sans objet.

2.5. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée, un patient dans l'accès précoce selpercatinib a présenté au moins un effet indésirable.

■ Effets indésirables

Tableau 7 : Résumé des cas de pharmacovigilance, données nationales

	N
Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable	1
Nombre de cas	1
Nombre de cas graves	1
Nombre de cas d'évolution fatale	0
Nombre total d'effets indésirables rapportés	2

■ Effets indésirables par système d'organes

Tableau 8 : Détail des effets indésirables par système d'organe, données nationales (AP)

SOC/PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non-graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections gastro-intestinales			1		1	
Diarrhée			1		1	
Affection du rein et des voies urinaires		1				1
Insuffisance rénale aiguë		1				1
TOTAL		1	1		1	1

Les 2 effets indésirables rapportés sur la période concernaient un même cas et ont été rapportés chez un homme âgé de 74 ans atteint d'un cancer médullaire de la thyroïde avancé avec mutation du gène RET. Ce patient initialement traité par thyroïdectomie et vandetanib avait développé une insuffisance rénale qui a été imputée au vandetanib.

Le 01/10/2022, un traitement par selpercatinib a été initié à la dose de 160 mg 2 fois par jour et le patient va développer le jour même une diarrhée non grave de grade 1 d'évolution favorable. Le patient a présenté, 17 jours après l'initiation du selpercatinib, une insuffisance rénale aiguë, ayant entraîné son hospitalisation et une interruption du traitement, dans un contexte d'insuffisance rénale chronique post vandetanib. L'insuffisance rénale aiguë s'est résolue, grâce à une hydratation intraveineuse et un ajustement des traitements concomitants néphrotoxiques permettant une réintroduction du selpercatinib à une posologie diminuée de 120 mg 2 fois par jour avec une surveillance biologique sans récurrence des deux EIs. Le médecin a considéré l'insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique post vandetanib comme liée au selpercatinib et n'a pas rapporté de lien de causalité pour la diarrhée.

- **Effets indésirables ayant entraîné une modification/ interruption/arrêt du traitement**

Un seul EI a conduit à une modification, une interruption ou un arrêt du traitement. Il s'agit de l'insuffisance rénale aigue du seul cas rapporté sur la période. Cet EI a conduit à une interruption de traitement puis à une réintroduction à dose réduite.

- **Cas d'évolution fatale**

Aucun cas relié à la prise du selpercatinib, d'évolution fatale, n'a été rapporté au cours de la période.

- **Situations particulières avec ou sans EI**

Aucune situation particulière incluant les cas de grossesse et les expositions pendant l'allaitement n'a été rapportée.

Aucun signal de sécurité a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AP durant la période considérée.

3. Conclusion

Du 16/06/2022 au 30/12/2022, dans le cadre de l'AP RETSEVMO (selpercatinib), 37 demandes d'accès au traitement ont été reçues, 28 patients ont été inclus et 24 patients ont été exposés au traitement.

Vingt-deux médecins ont inclus au moins un patient. Ces médecins exerçaient principalement

- en CHU (50,0 %) ou CLCC (45,5 % des médecins),
- dans les services d'oncologie médicale (31,8 % des médecins) ou d'oncologie (27,3 % des médecins),
- en Ile de France (31,8 % des médecins).

Tous les patients inclus dans l'AP ont respecté les critères d'éligibilité du PUT-RD. La médiane d'âge était de 61 ans, la majorité des patients (71,4%) était des hommes, l'IMC médian de 22,6 kg/m² et la majorité des patients (82,1%) avaient un score ECOG de 0 ou 1".

Concernant les traitements préalablement reçus, la majorité des patients avait reçu auparavant du vandétanib (89,3 %) et peu de patients (21,4 %) avaient reçu du cabozantinib. Actuellement en France, seul le vandétanib est disponible pour le traitement de 1ère ligne des patients adultes et enfants à partir de 5 ans atteints d'un CMT avancé (indépendamment du statut mutationnel). Le cabozantinib est non commercialisé en France à ce jour.

Conformément au RCP, tous les patients de l'AP ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour (posologies recommandées dans le PUT-RD en fonction du poids) à l'exception de 3 patients issus de l'ATUn pour lesquels la survenue d'un EI a nécessité une adaptation de la posologie durant l'ATUn et à l'inclusion dans l'AP (2 patients) ou pour lequel le poids était inférieur à 50kg à l'instauration du traitement (1 patient).

Une fiche d'arrêt a été reçue pour un seul patient exposé (4,2%), Il s'agissait d'un patient naïf de selpercatinib, dont l'arrêt de traitement est lié au décès du patient dans le contexte d'une chirurgie cardiaque (implantation d'une valve aortique par voie percutanée) compliquée. A l'arrêt ce patient était traité par selpercatinib à la dose de 160 mg 2 fois par jour ce qui signifie qu'aucune réduction de dose n'a été rapportée pour ce patient.

Les données de la survie globales de l'AP ne sont pas matures à ce jour.

Quant à la complétion des fiches du PUT-RD, aucune donnée manquante n'a été rapportée chez les patients exposés, la méthodologie pour le recueil des données (notamment la mise à disposition d'une plateforme en ligne) semble donc pertinente au regard de la qualité des données collectées.

Durant la période considérée, un seul cas de pharmacovigilance a été rapporté représenté par deux effets indésirables et concernait un même patient.

Les effets indésirables rapportés chez ce patient étaient : diarrhée (EI non grave et attendu) et insuffisance rénale aigue (EI grave et inattendu).

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours de la période couverte par cet AP. Ces données ne modifient pas la balance bénéfice/risque du selpercatinib qui reste favorable dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde avancé avec une mutation du gène RET préalablement traité par cabozantinib et/ou vandétanib.