

Décision n 2023.0192/DC/SEM du 17 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité RETSEVMO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mai 2023 ;

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0164 du 19 mai 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Lilly France, reçue le 17 février 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} mars 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 10 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 19 mai 2022 à la spécialité RETSEVMO 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 17 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^R LIONEL COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

selpercatinib

RETSEVMO 40 et 80 mg,

gélules

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- Cancer médullaire de la thyroïde
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de RETSEVMO (selpercatinib) 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	7
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	9
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	10
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	selpercatinib 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)
Laboratoire	Lilly France
Indications concernées par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 19 mai 2022¹ 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. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. Code ORPHA : ORPHA:1332
AMM	Le médicament RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle centralisée dans cette indication le 11 février 2021. En date du 2 juin 2021, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans l'indication de l'AMM, et lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V. A noter, l'AMM de RETSEVMO a été modifiée le 2 septembre 2022 afin d'étendre son indication dans le CMT à la 1^{ère} ligne de traitement.
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.
Posologie dans l'indication évaluée	« 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. [...] »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase RET.

¹ HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341402/fr/decision-n-2022-0164/dc/sem-du-19-mai-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoc-de-la-specialite-retsevmo

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence de RETSEVMO du 2 juin 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271750/fr/retsevmo-02062021-avis-ct19095

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Informations au niveau international	Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 8 mai 2020, puis étendu cette AMM le 21 septembre 2022, dans l'indication : « <i>RETEVMO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of:</i> – <i>Adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with a rearranged during transfection (RET) gene fusion, as detected by an FDA-approved test</i> – <i>Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC) with a RET mutation, as detected by an FDA-approved test, who require systemic therapy</i> – <i>Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic thyroid cancer with a RET gene fusion, as detected by an FDA-approved test, who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate)</i> – <i>Adult patients with locally advanced or metastatic solid tumors with a RET gene fusion that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options »</i> Ce libellé n'est pas entièrement superposable avec le libellé de l'AMM européenne actuelle. La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est prise en charge en Allemagne et en cours d'évaluation en Espagne, Italie et Royaume-Uni.
Autres indications de l'AMM	RETSEVMO (selpercatinib) est également indiqué : « 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 non précédemment traités par un inhibiteur de RET. – 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. » Et 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, naïfs de traitement systémique », compris dans le libellé d'AMM « 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. »
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 10 mai 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non

***Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.**

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

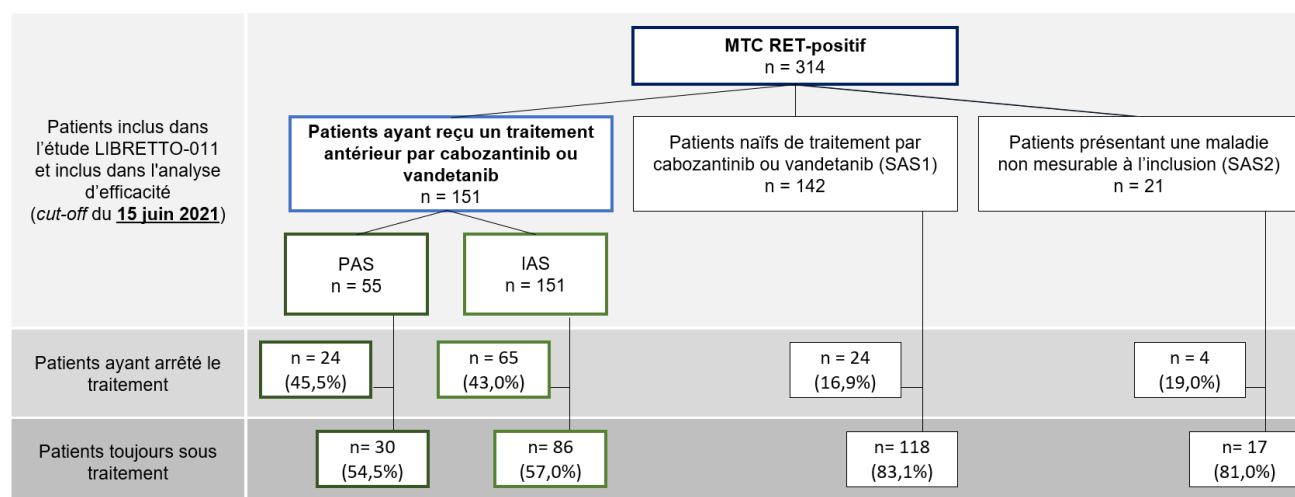
Dans le cadre de cette demande de renouvellement d'accès précoce post-AMM, le laboratoire a déposé une actualisation des données cliniques issues de l'étude LIBRETTO-001 (*cut-off* du 15 juin 2021).

Pour rappel, l'étude LIBRETTO-001 est une étude de phase I/II, 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) (n=314 patients). Les inclusions dans cette étude sont toujours en cours.

Seuls les résultats de l'analyse Integrated Analysis Set (IAS, n=151 patients) seront présentés ci-après. L'IAS comprend tous les patients atteints d'un CMT localement avancé ayant une mutation de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II), ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 6 mois après la 1^{ère} administration de selpercatinib.

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 ne sont pas présentées.



3.1.1 Rappel des dernières données évaluées par la Commission³

« 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 reçu 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

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de RETSEVMO sur la demande d'accès précoce post-AMM du 19 mai 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341394/fr/retsevmo-ap73-decision-et-avis-ct

patients (58,1%) du cabozantinib. Les autres traitements systémiques antérieurs étaient : la chimiothérapie (15 patients), un anti-PD1 (11 patients), et « autres » (18 patients) [...]

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% (IC95% [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 (IC95% [33,2 ; NE]) d'après l'analyse PAS et IAS. »

3.1.2 Nouvelles données disponibles dans le cadre du renouvellement AP

Les nouvelles données présentées sont issues d'une analyse actualisée (cut-off du 15 juin 2021), chez les 151 patients dans l'indication concernée et inclus dans l'analyse *Integrated Analysis Set* (cf. figure de l'étude ci-dessus).

➔ Effectifs

Les nouvelles données sur les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont cohérentes avec les précédentes données déjà évaluées par la Commission de la Transparence.

➔ Efficacité

Après un suivi supplémentaire d'environ 15 mois (cut-off du 15 juin 2021) par rapport aux dernières données évaluées (cut-off du 30 mars 2020), les résultats d'efficacité étaient comparables en termes de taux de réponse objective (73,5% ; IC_{95%} [65,7 ; 80,4] d'après l'analyse IAS) et de durée médiane de la réponse (non atteinte, selon le CRI).

La durée médiane de survie sans progression a été de 34,0 mois (IC_{95%} [25,7 ; NE]) selon le CRI, d'après l'analyse IAS.

La durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte selon l'investigateur avec 39/151 (25,8%) événements observés.

➔ Tolérance

A la date de cut-off du 15 juin 2021, un total de 795 (99,9%) patients sur les 796 patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) avec un profil comparable à celui décrit au cut-off de décembre 2019³. Sur les 796 patients ayant reçu au moins une dose de selpercatinib, 71,9 % des patients ont rapporté au moins un EI de grades ≥ 3 (56,9% ont présenté un EI de grade 3, 9,3% ont présenté un EI de grade 4 et 5,7% ont présenté un EI de grade 5) et 44,3 % des patients ont rapporté au moins un EI grave.

Soixante-quatre patients (8,0 %) ont définitivement arrêté le traitement par selpercatinib en raison de la survenue d'un EI.

Enfin, 56 patients sont décédés dans les 28 jours après la dernière dose de traitement dont 19 des suites d'une progression de la maladie et 3 patients d'une cause inconnue. Pour les 34 autres patients, le décès a été attribué à la survenue d'EI.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 16/06/2022 au 30/12/2022, soit environ 6 mois de suivi.

Durant cette période, 37 demandes d'AP ont été reçues dont 28 ont été approuvées. Au total, 24 patients ont débuté le traitement. Quatre demandes d'accès au traitement ont été refusées en raison de l'absence de cabozantinib ou vandétanib, ou l'absence de traitement antérieur. Sur les 24 patients exposés, 11 patients exposés (45,8%) sont issus de l'ATU nominative (patients switch). Pour les 4 patients avec une demande acceptée mais un traitement non débuté, le centre a confirmé la non-administration du traitement selpercatinib pour 2 patients, et pour les 2 autres, aucune confirmation n'a été reçue.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- Date de la demande d'accès au traitement
- Age du patient, poids, taille, sexe
- Possibilité d'inclure (oui/non) le patient dans un essai clinique en cours dans l'indication qui fait l'objet de l'accès précoce
- Date du diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde avec mutation du gène RET, au stade avancé et prétraité par cabozantinib et/ou vandétanib
- Statut ECOG (à la date de demande d'accès au traitement)
- Nombre de lignes antérieures de traitement systémique
- Nature du traitement systémique antérieur (cabozantinib, vandétanib, chimiothérapies)
- Date de fin du dernier traitement antérieurement reçu
- Spécialité du médecin prescripteur
- Type d'établissement de santé (Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Centre Hospitalier Général (CHG), Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), centre privé)
- Région de l'établissement de santé

Sur la période analysée, les caractéristiques des 28 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 59,6 ans, 71,4 % étaient des hommes, le poids moyen était de 68,1 kg et l'IMC moyen était de 23,5 kg/m². Un patient pédiatrique a été inclus dans l'accès précoce.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 80,6 mois. Chez les 12 patients switch inclus (ex-ATU nominatives), le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 69,8 mois. Chez les 16 patients non-switch inclus (nouvellement autorisés dans l'AP, naïfs au selpercatinib), le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 88,7 mois. Le score ECOG était de 0 (35,7 %) ou 1 (46,4 %) ou ≥ 2 (17,9 %). Les patients avaient majoritairement reçu 1 ligne antérieure de traitement systémique (85,7 %). Quatre patients (14,3 %) avaient reçu ≥ 2 lignes antérieures de traitement systémique. La répartition des traitements systémiques antérieurs est la suivante :

- cabozantinib chez 21,4 % des patients,
- vandétanib chez 89,3 % des patients,
- cabozantinib et vandétanib chez 10,7 % des patients,
- chimiothérapies chez 7,1% des patients.

Chez les patients non-switch, l'ancienneté du dernier traitement antérieur systémique était en moyenne de 17,4 mois.

Les principales spécialités des prescripteurs étaient l'Oncologie médicale (31,8 %), l'Oncologie (27,3 %) ou l'Endocrinologie (9,1 %). Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans un CHU (50,0 %) ou un CLCC (45,5 %).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- Dose envisagée de selpercatinib
- Justification en cas de prescription non conforme à la dose recommandée
- Date prévue de début de traitement
- Date de l'arrêt définitif de traitement
- Posologie à l'arrêt du traitement
- Traitement ultérieur administré le cas échéant
- Raisons de l'arrêt du traitement : Fin de traitement
- Raisons de l'arrêt du traitement : Survenue d'un effet indésirable
- Raisons de l'arrêt du traitement : Progression de la maladie
- Raisons de l'arrêt du traitement : Effet thérapeutique non satisfaisant
- Raisons de l'arrêt du traitement : Décès, Date du décès, Raison du décès (lié à un effet indésirable, lié à la progression de la maladie, autre raison)
- Raisons de l'arrêt du traitement : Souhait du patient d'interrompre le traitement
- Raisons de l'arrêt du traitement : Patient perdu de vue, date de dernier contact
- Raisons de l'arrêt du traitement : Ne remplit plus les critères d'éligibilité

La posologie du selpercatinib était de 160 mg deux fois / jour chez 54,2 % des patients ou 120 mg 2 fois / jour chez 33,3 % des patients, soit les posologies préconisées dans l'AMM. Deux patients ont reçu le selpercatinib à la posologie de 80 mg 2 fois / jour et un patient à une posologie de 80mg le matin et 160 mg le soir. Ces trois patients avaient une posologie adaptée au vu des effets secondaires, du problème de tolérance et du poids.

Une fiche d'arrêt de traitement 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.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Deux analyses d'efficacité étaient initialement prévues : une analyse de la survie globale (courbe de Kaplan-Meier et table de survie) et une analyse de la durée de traitement (courbe de Kaplan-Meier et table de survie).

- ➔ **Aucune analyse n'a pu être réalisée** car une seule fiche d'arrêt définitif de traitement a été reçue pour 2 patients (dont 1 patient exposé au traitement) durant la période analysée.
- ➔ **Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.**

Profil de tolérance

Sur la période analysée (du 16/06/2022 au 30/12/2022), 8 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 8 patients différents :

- Lors de l'ATU nominative (ATUn) et notifiés durant la période du rapport : 7 cas de pharmacovigilance concernant 14 effets indésirables (EI) ont été rapportés. La majorité des EI étaient non graves (12/14) et attendus (10/14). Les EI graves rapportés étaient une cytolysse

hépatique et une ascite. Les EI non inattendu étaient une neutropénie, une asthénie, une protéinurie et une hypotension. Tous les EI inattendus étaient non graves.

Dans 5 cas, la posologie du selpercatinib a été réduite en raison de la survenue d'EI.

- Lors de l'AP : 1 cas de pharmacovigilance concernant 2 EI a été rapporté. Les EI étaient un EI grave inattendu (insuffisance rénale aigue) et un EI non-grave attendu (diarrhée). L'insuffisance rénale aigue avait conduit à une interruption de traitement puis à une réintroduction à dose réduite.

Un seul arrêt de traitement a été rapporté. 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 du traitement ce patient était traité par selpercatinib à la dose de 160 mg 2 fois par jour.

Données issues de PSUR

RETSEVMO (selpercatinib) dispose d'une autorisation dans 37 pays dont les Etats-Unis, l'Union Européenne, le Japon, le Canada et la Suisse.

A ce jour, il existe 4 Periodic Safety Update Report (PSUR) (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report : PBRER) soumis aux autorités EU depuis la mise sur le marché couvrant une période allant du 08 mai 2020 au 8 novembre 2022. Le dernier PSUR couvrant la période **du 9 mai 2022 au 8 novembre 2022** a été fourni par le laboratoire.

Le nombre de patients exposés au selpercatinib en post-commercialisation et jusqu'au 30 octobre 2022 est estimé à 2 780 patients, correspondant à 1 660 patients année.

Une modification de type II de l'UE visant à ajouter « ILD/pneumopathie » (pneumopathie interstitielle) dans les sections 4.2, 4.4 et 4.8 du RCP de la spécialité a été validée par l'EMA le 24 mars 2023.

Un autre signal émanant de la détection de signal de l'EMA (European Medicines Agency), déjà identifié dans le PSUR précédent, a été clos durant de la période de ce PSUR. Il s'agit de l'identification d'« hypothyroïdisme » comme effets indésirables pour selpercatinib (variation à venir).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en post commercialisation, de façon cumulée et jusqu'au 8 novembre 2022, concernent les classes de systèmes organes (SOC) suivants :

- SOC investigations : 18,7%
- SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 15,4%
- SOC troubles gastro-intestinaux : 11,6%
- SOC atteintes cutanées et du tissu sous-cutané : 6,5%

Le rapport bénéfice/risque de selpercatinib reste favorable.

4. Discussion

Les données actualisées de l'étude LIBRETTO-001 (*cut-off* du 15 juin 2021) sont cohérentes avec les données précédemment évaluées par la Commission de la Transparence lors de la demande d'accès précoce post-AMM³. Les données d'efficacité (survie globale) n'étaient pas matures et aucune donnée de qualité de vie n'était disponible.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui

pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RETSEVMO (selpercatinib) dans l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 19/05/2022¹).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitement approprié

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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

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).

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.