

Décision n°2024.0114/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **RETSEVMO (selpercatinib)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 avril 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 (selpercatinib)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire LILLY France pour la spécialité **RETSEVMO (selpercatinib)**, reçue le 27 février 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 8 mars 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 11 mars 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 10 avril 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **RETSEVMO (selpercatinib)**, dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne 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 », 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 et invalidante dès lors que le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde soit environ 500 nouveaux cas chaque année, 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 globale à 10 ans est inférieur à 20% 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 une supériorité de RETSEVMO (selpercatinib) a été démontrée par rapport au traitement par vandétanib ou cabozantinib en matière de survie sans progression après une période de suivi de 12,5 mois et 11 mois respectivement (médiane de survie sans progression non atteinte versus 16,8 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475]) dans une étude comparative randomisée de phase III (LIBRETTO-531).

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant dans la mesure où il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge ayant démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis des alternatives disponibles, en première ligne, chez les patients atteints d'un CMT avancé et présentant une mutation du gène RET et susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge en matière d'efficacité. En première ligne de traitement, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en matière de survie sans progression en faveur de RETSEVMO (selpercatinib). Par ailleurs, le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) est jugé favorable. En conséquence, il comble un besoin médical partiellement couvert en première ligne.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés 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 (selpercatinib)
40 mg et 80 mg
Boîte de 56 gélules

du laboratoire LILLY France

dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne 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 »

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

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 avril 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

selpercatinib

RETSEVMO 40 mg et 80 mg,

gélules

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024

- Cancer de la thyroïde
- Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « RETSEVMO (selpercatinib) est indiqué en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne 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 »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En effet, le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde soit environ 500 nouveaux cas chaque année, 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 globale est inférieur à 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.

En 1^{ère} ligne de traitement, **il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée** dans la mesure où une supériorité du selpercatinib par rapport au traitement par vandétanib ou cabozantinib a été démontrée en termes de survie sans progression (médiane de survie sans progression non atteinte versus 16,8 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475]) dans une étude comparative randomisée de phase III (LIBRETTO-531).

En 1^{ère} ligne de traitement, **la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée** puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée dans la mesure où :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge ayant démontré son intérêt en termes d'efficacité vis-à-vis des alternatives disponibles, en première ligne, chez les patients atteints du cancer médullaire de la thyroïde avancé et présentant une mutation du gène RET et susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge en termes d'efficacité ;
- en première ligne de traitement, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en termes de survie sans progression en faveur de RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib) (médiane de survie sans progression non atteinte versus 16,8 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475] selon une analyse intermédiaire) ;
- le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) est jugé favorable ;
- et il comble un besoin médical partiellement couvert en première ligne.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude LIBRETTO-001	10
3.2.2	Etude LIBRETTO-531	11
3.3	Profil de tolérance	14
3.3.1	Les données des études	14
3.3.2	Les données du PSUR	17
3.3.3	Les données du PGR	17
3.4	Modification du parcours de soins	17
3.5	Programme d'études	17
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	19
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2	Absence de traitement approprié	19
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	20
5.5	Recommandations	20

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM (1 ^{ère} ligne de traitement)
Précisions sur le contexte	– Un avis favorable au remboursement a été octroyé à RETSEVMO (selpercatinib) dans l'indication suivante de 2^{ème} ligne et plus : « 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, <i>qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib</i> » (Avis CT conditionnel du 02 juin 2021 [SMR faible et ASMRV]¹. – Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée à RETSEVMO (selpercatinib) le 19 mai 2022² et renouvelée le 17 mai 2023³ dans cette même indication de 2^{ème} ligne et plus. La présente demande concerne une nouvelle demande d'accès précoce afin d'élargir l'indication dès la 1^{ère} ligne, aux patients adultes et aux enfants à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET (RET-positif), suite à l'extension d'indication AMM obtenue le 2 septembre 2022 cf. AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	selpercatinib (L01EX22) RETSEVMO 40 mg, gélules – Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 302 353 6 2) RETSEVMO 80 mg, gélules – Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 302 354 0 9)
Laboratoire	Lilly France (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « En monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne 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, <i>qui nécessitent un traitement systémique</i> » La présente demande vise à élargir le périmètre actuel d'autorisation d'accès précoce post AMM dès la 1^{ère} ligne.
AMM	AMM initiale : 11/02/2021 (procédure centralisée) « 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, <i>qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib</i> » 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 :

¹ Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 2 juin 2021 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

² 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. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/retsevmo-ap73-decision_et_avis_ct.pdf

³ 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. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/retsevmo_decision_et_avisct_renouvellement_ap195.pdf

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM (1 ^{ère} ligne de traitement)	
	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 décembre 2024
	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	30 septembre 2025
Extension d'indication : 02/09/2022 (procédure centralisée) : 1^{ère} ligne CMT avec mutation du RET L'AMM est associé à un plan de gestion des risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique : oui		
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance	
	– Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
Posologie dans l'indication évaluée	« Test de détection du gène RET La présence d'une fusion (CBNPC et cancer non-médullaire de la thyroïde) ou d'une mutation (CMT) du gène RET doit être confirmée par un test validé avant l'instauration du traitement par Retsevmo. <i>Posologie</i> 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 [...] « Pour plus de précision, se référer au RCP »	
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase RET (<i>rearranged during transfection</i> , réarrangé pendant la transfection).	

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM (1 ^{ère} ligne de traitement)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier l'indication aux Etats-Unis est la suivante : « 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) » obtenue selon une procédure accélérée. Dans l'Union Européenne, le laboratoire indique une prise en charge dans l'indication AMM (dès la 1^{ère} ligne) en Allemagne et en Espagne.
Autres indications de l'AMM	RETSEVMO (selpercatinib) est également indiqué dans le CBNPC et le cancer de la thyroïde avec fusion du gène RET (adultes) (Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué RETSEVMO (selpercatinib) en 2^{ème} ligne et plus, « après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib » et lui a octroyé un SMR « FAIBLE » et une « ASMR V » (Avis CT conditionnel du 02 juin 2021⁴). Le maintien de cet avis a été conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base : – 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. Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée à RETSEVMO (selpercatinib) le 19 mai 2022⁵ et renouvelée le 17 mai 2023⁶ dans cette même indication de 2^{ème} ligne et plus.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 10 avril 2024. – Date d'adoption : 10 avril 2024. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

⁴ Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 2 juin 2021 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

⁵ 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. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/retsevmo-ap73-decision_et_avis_ct.pdf

⁶ 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. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/retsevmo_decision_et_avisct_renouvellement_ap195.pdf

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine, et représente 5% à 10 % des cancers de la thyroïde.

Il se présente sous deux formes : la forme sporadique majoritaire (75% des cas) et la forme familiale (dans près de 25 % des cas) qui s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), affection héréditaire rattachée à des mutations germinales du proto-oncogène RET (mutation RET)⁷.

Chez l'enfant, le CMT est généralement de forme familiale et fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)⁸.

La recherche systématique de mutation du gène RET devant tout diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) y compris pour les formes de présentation apparemment sporadique est préconisée^{9,10} pour permettre le diagnostic d'une forme familiale.

La HAS a rendu un avis favorable en juillet 2022¹¹ au remboursement de « l'acte de détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde, en vue de la prescription de spécialités appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché prévoit cette détection et ayant obtenu un avis favorable au remboursement par la commission de la transparence ».

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La calcitonine est le principal marqueur biologique de diagnostic (et de suivi du CMT). La sécrétion excessive de calcitonine par la tumeur est généralement responsable de symptômes à type de diarrhées, bouffées vasomotrices et perte de poids. Le cancer médullaire de la thyroïde peut également être à l'origine d'un nodule thyroïdien ou d'un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites. Un examen clinique évocateur avec un taux de calcitonine sérique élevé oriente fortement vers le diagnostic de CMT.

Le cancer médullaire de la thyroïde RET-positif au stade localement avancé ou métastatique est une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle lié notamment aux symptômes digestifs (diarrhées), à la dégradation de l'état général, et à la fatigue persistante.

Le pronostic du cancer médullaire de la thyroïde est essentiellement lié au stade anatomoclinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. Les taux de survie à dix ans atteignent 80 % pour les patients non biologiquement guéris par la chirurgie et 95 % pour ceux qui le sont en postopératoire¹. Au stade métastatique, le pronostic est plus défavorable et le taux de survie est de 51% à 1 an, 26% à 5 ans et 10% à 10 ans selon l'ESMO¹².

Épidémiologie

⁷ Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007 www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroide-FRfrPro8686v01.pdf

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

⁹ INCa. Recommandations et référentiels. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique : cancer médullaire familial et néoplasie endocrinienne multiple de type 2. 2009.

¹⁰ INCa : Cancer de la thyroïde. du diagnostic au suivi. Février 2020.

¹¹ HAS. Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde (has-sante.fr). Juillet 2022.

¹² Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. oct 2012;23:vii110-9.

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare représentant moins de 5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde soit 350 nouveaux cas chaque année. En France, sa prévalence représente 1/14 300 dans la population générale.

Chez l'enfant, le CMT représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde, soit 1 à 6 adolescents âgés de plus de 12 ans par an.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) diffère selon le stade du cancer :

Au stade précoce et localisé, le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie.

Au stade localement avancé ou métastatique du CMT, la prise en charge en 1^{ère} ligne des patients adultes et enfants à partir de 12 ans, atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène, repose sur un traitement systémique.

Actuellement en France, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITKs) sont proposés dans l'indication concernée en 1^{ère} ligne (indépendamment de la mutation du gène RET) :

- CAPRELSA (vandétanib) peut être utilisé chez les patients adultes et enfants à partir de 5 ans. Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.
- COMETRIQ (cabozantinib) qui dispose d'une AMM centralisée uniquement chez l'adulte et dont la spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'adulte, localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable.

Ces traitements sont préconisés dans la prise en charge du CMT avancé ou métastatique dans les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2020¹³ et les recommandations européennes de l'ESMO¹⁴.

Dans ses dernières recommandations de 2022, l'ESMO préconise, dès la première ligne, les deux ITK(s) CAPRELSA (vandétanib) et COMETRIQ (cabozantinib) comme traitement systémique et comme autres options possible RETSEVMO (selpercatinib) et GAVRETO (pralsetinib).

➔ Traitements médicamenteux

Les CCP de RETSEVMO (selpercatinib) sont les thérapeutiques pouvant être proposées en traitement de 1^{ère} ligne 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.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
CAPRELSA (vandétanib) Laboratoires	Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec	20/06/2012 (Inscription)	IMPORTANT	ASMR IV dans la prise en charge chez l'adulte du CMT agressif et symptomatique au

¹³ NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroïde carcinoma. Version 4.2023.

¹⁴ ESMO. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Genzyme Europe	une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. 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 (voir 5.1 du RCP)	(RI du 20/02/2019)		stade localement avancé non opérable ou métastatique
	[...] Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans. [...]	13/06/2018 (Extension indication) (RI du 20/02/2019)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique
COMETRIQ* (cabozantinib) Laboratoire IPSEN pharma	COMETRIQ est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte. 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 (voir 5.1 du RCP).	03/12/2014 (Inscription)	IMPORTANT	Comme CAPRELSA, COMETRIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du CMT localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte

*Non commercialisé en France

A noter que :

- **COMETRIQ (cabozantinib)** cf. tableau ci-dessus dispose d'une AMM uniquement chez l'adulte depuis mars 2014. **Cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Elle n'est donc pas disponible et ne peut être considérée comme un traitement approprié.**
- Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication CMT, mais qui est utilisée en pratique courante hors AMM. Le RCP de COMETRIQ précise que « les gélules de COMETRIQ (cabozantinib) et les comprimés de CABOMETYX (cabozantinib) ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables. ».
- Pour GAVRETO (pralsetinib), autre inhibiteur du RET, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM dans l'indication du CMT avec mutation du RET, chez les patients qui avaient reçu des traitements antérieurs autres qu'un inhibiteur de RET [2^{ème} ligne], auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 3 novembre 2022¹⁵ et auprès de la FDA le 20 juillet 2023¹⁶.

¹⁵EMA. Information disponible sur le site internet de l'EMA : [Lien hypertexte] Gavreto, INN - pralsetinib (europa.eu)

¹⁶ FDA. Information disponible sur le site internet de la FDA : [Withdrawn | Cancer Accelerated Approvals | FDA](#)¹⁷ COMETRIQ (cabozantinib) dispose d'une AMM uniquement chez l'adulte depuis mars 2014. Cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication CMT, mais qui est utilisée en pratique courante hors AMM.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de RETSEVMO (selpercatinib) en 1^{ère} ligne de traitement repose sur des données issues :

- des données issues de l'étude de phase I/II (**étude LIBRETTO-001**) de type « basket », non comparative, multi-cohortes, chez des patients naïfs de traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. Les données sont issues d'une analyse à un nouveau gel de la base (cut-off du 13 janvier 2023).
- des données issues d'une nouvelle étude de phase III (**étude LIBRETTO-531**) comparative versus un traitement par cabozantinib ou vandétanib (selon le choix de l'investigateur) dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT d'évolution progressive, avancé, présentant une mutation du gène RET.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude LIBRETTO-001

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II de type « Basket » (étude LIBRETTO-001) non comparative, multi-cohortes, d'escalade de dose et d'expansion réalisée chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé et avec une altération génétique de RET (fusion ou mutation du gène RET).

La phase I de l'étude consistait en une phase de détermination de la posologie, et la phase II d'expansion évaluait l'effet d'une dose fixe de selpercatinib (160 mg deux fois par jour) dans 6 cohortes distinctes incluant notamment des patients atteints d'un CMT non résécable de stade avancé ou métastatique présentant une mutation du gène RET. La cohorte 4 a inclus des patients naïfs de traitement systémique antérieur (vandétanib et/ou cabozantinib ou tout autre ITK avec une activité anti-RET) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et avec une mutation du gène RET.

L'étude est toujours en cours. Les données finales sont attendues pour le premier trimestre 2025.

Population de l'étude

Plusieurs analyses ont été effectuées dans la population de l'étude : l'analyse IAS (Integrated Analysis Set) comprend tous les patients, et l'analyse PAS (Primary Analysis Set) comprend les 55 premiers patients inclus, atteints d'un CMT avancé ou métastatique ayant une mutation de RET *et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par cabozantinib et/ou vandétanib*.

Des analyses supplémentaires exploratoires ont été effectuées dans différents sous-groupes de patients, dont l'analyse SAS1 (analyse supplémentaire) qui a été effectuée chez les patients naïfs de

traitement par vandétanib ou cabozantinib (n=143), parmi lesquels n=116 patients n'ont reçu aucun autre traitement systémique antérieur.

Dans ce sous-groupe de patients, la majorité des patients étaient des hommes (61,2%), et avaient à l'inclusion un âge médian de 55,2 ans (intervalle : 15 à 87 ans). Deux patients (1,7 %) avaient moins de 18 ans. La majorité des patients étaient diagnostiquées à un stade IV (93,9%) et 96,6% des patients avaient un indice de performance ECOG 0 ou 1. La mutation la plus fréquente était M918T (56,9 %), suivie de mutations extracellulaires de la cystéine (25 %).

Au total, 30,2% des patients avaient reçu une radiothérapie antérieure et 84,5 % des patients ont eu recours à une chirurgie oncologique antérieure.

Résultats sur le critère de jugement principal (TRO) dans le sous-groupe

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI (critère de jugement principal), au cut-off du 13 janvier 2023, a été de 84,5% (n=98/116) IC95% [76,6 ; 90,5] dont 25,9% de réponse complète.

Autres critères de jugement non hiérarchisés

A titre informatif, à cette même date de cut-off (13 janvier 2023), la médiane de la durée de la réponse, de la survie sans progression (évaluées par CRI) et de la survie globale n'ont pas été atteintes.

Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude LIBRETTO-001 à l'aide de 2 questionnaires validés : le Quality-of-Life Questionnaire Core module 30 (QLQ-C30) et une version modifiée de l'outil d'évaluation de la diarrhée induite par le traitement systémique (mSTIDAT). Compte tenu du caractère non comparatif de cette étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette analyse.

3.2.2 Etude LIBRETTO-531

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, réalisée en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de RETSEVMO (selpercatinib) par rapport au cabozantinib ou au vandétanib (choix de l'investigateur) en termes de survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, progressif non précédemment traité par un inhibiteur de tyrosine kinase et présentant une mutation de RET (RET-positif).

Traitements reçus

Au total 291 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe selpercatinib (n = 193) : selpercatinib 160 mg, deux fois par jour, par voie orale.
- Groupe cabozantinib/vandétanib selon le choix de l'investigateur (n = 98) : cabozantinib 140 mg une fois par jour par voie orale ou vandétanib 300 mg une fois par jour par voie orale.

A noter que à compter de novembre 2021, tous les patients randomisés dans le groupe cabozantinib/vandétanib ont reçu le cabozantinib¹⁷ (problème de disponibilité du vandétanib).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- nature de la mutation de RET : M918T ou autre,

¹⁷ COMETRIQ (cabozantinib) dispose d'une AMM uniquement chez l'adulte depuis mars 2014. Cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication CMT, mais qui est utilisée en pratique courante hors AMM.

- traitement au sein du groupe contrôle : cabozantinib ou vandétanib

Les patients du groupe cabozantinib/vandétanib pour lesquels une progression de la maladie avait été identifiée sur critères radiologiques par le CRI pouvaient être traités par selpercatinib (switch possible).

Critères de jugements

- **Le critère d'évaluation principal** a été :

La survie sans progression (PFS) évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1, définie comme le délai entre la randomisation et la première progression de la maladie ou le décès toute cause confondue.

- **Les critères de jugement secondaires hiérarchisés** (avec contrôle du risque alpha) ont été :

1. La survie sans échec de traitement (Treatment Failure Free Survival, TFFS) évaluée par le CRI définie comme le délai entre la randomisation et la première apparition d'un des événements suivants :

- progression radiologique de la maladie (évaluée par le CRI selon les critères RECIST 1.1) ;
- ou « toxicité inacceptable » nécessitant l'arrêt du traitement évalué par l'investigateur ;
- ou le décès toute cause confondue.

2. Tolérance comparative définie comme une comparaison de la proportion de temps passé sous traitement avec des EI importants telle qu'évaluée par le score FACT-GP5¹⁸ entre le groupe selpercatinib et le groupe cabozantinib/vandétanib (score de 3 ou 4).

Une analyse intermédiaire de la PFS évaluée par le CRI dans la population ITT a été prévue au protocole lorsque 56 événements étaient observés. L'analyse finale de ce même critère été prévue au protocole lorsqu'entre 74 et 284 événements au maximum étaient observés.

Afin de tenir compte de la multiplicité des hypothèses et des analyses, une procédure d'ajustement pour la multiplicité des tests a été mise en place selon l'approche de suivi séquentiel Kim et DeMets avec la fonction de consommation de alpha de O'Brien Fleming. Le risque alpha global unilatéral a été contrôlé à 0,025.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement (y compris la survie globale) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Dans cette étude LIBRETTO-531, la majorité des patients étaient des hommes (59,6 % et 69,4% respectivement dans le groupe selpercatinib et le groupe cabozantinib ou vandétanib respectivement), avaient un âge médian de 56 ans et 53,5 ans et près des trois quarts d'entre eux étaient âgés de moins de 65 ans. Seul un patient avait moins de 18 ans. Les patients avaient presque exclusivement un statut ECOG 0 ou 1 (99,5% et 95,9% des patients respectivement).

Le type de mutation de RET était connue pour 94,8% des patients du groupe selpercatinib et 99% des patients du groupe cabozantinib ou vandétanib. Il s'agissait d'une mutation M918T sur l'exon 16 du gène RET pour presque les deux tiers des patients (62,7% et 62,2% respectivement).

A l'inclusion, 89,6% du groupe selpercatinib et 87,8% du groupe cabozantinib ou vandétanib avaient reçu un traitement antérieur. Il s'agissait d'une chirurgie pour 86,5% et 86,7%, d'une radiothérapie pour

¹⁸ l'échelle FACT-G comporte un item GP5 « high side effect bother (effet secondaire jugé élevé) » évalué sur un score de 5 points

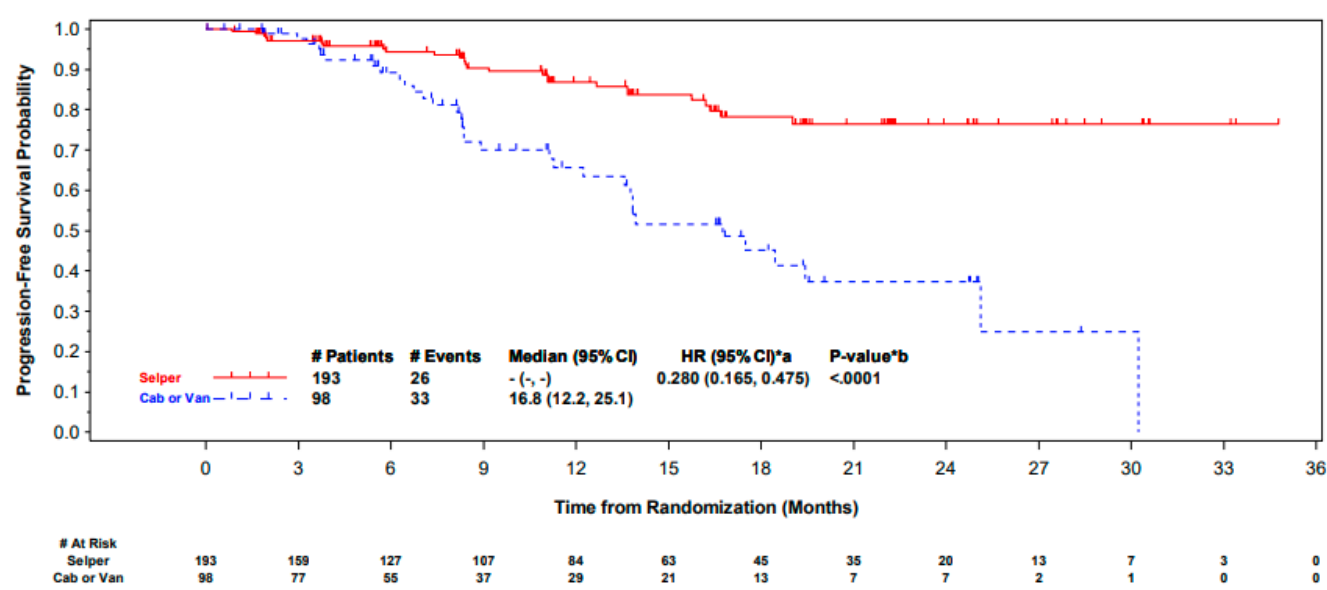
environ un tiers (30,1% et 39,8%) et d'un traitement systémique/locorégional (autre qu'un inhibiteur de tyrosine kinase) pour 1% et 4,1% des patients.

Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, à la date du cut-off (22/05/2023), dans la population ITT :

La survie sans progression (PFS) évaluée par le comité de revu indépendant (CRI) : Après une durée médiane de suivi de 12,5 mois (groupe selpercatinib) et 11 mois (groupe cabozantinib ou vandétanib), 59 événements de SSP (26 versus 33) ont été observés au cours du suivi (56 attendus). Les événements étaient essentiellement des progressions (cf. tableau ci-dessous). La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe selpercatinib versus 16,8 mois [12,2 ; 25,1] dans le groupe cabozantinib ou vandétanib, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475], p<0,0001.

Figure 1: Courbe de survie sans progression (représentation Kaplan Meier). Etude LIBRETTO-531



Cutoff Date: 2023-05-22.

Tableau 2 : statut évolutifs et causes des censures au Cut-off du 22/05/2023_ Etude LIBRETTO-531

	Groupe Selpercatinib n=193	Groupe Cabozantinib/vandétanib n=98
Statut évolutif (n, %)		
Progression de la maladie	23 (11,9)	31 (31,6)
Décès (sans mesure de la progression de la maladie)	3 (1,6)	2 (2,0)
Censurés	167 (86,5)	65 (66,3)
Censurés (n, %)		
Absence de mesure de la tumeur à l'inclusion	5 (2,6)	4 (4,1)
Absence de mesure de la tumeur après l'inclusion	8 (4,1)	5 (5,1)
Instauration d'un nouveau traitement anticancéreux	1 (0,5)	9 (9,2)
Vivants sans progression documentée de la maladie	152 (78,8)	44 (44,9)

	Groupe Selpercatinib n=193	Groupe Cabozantinib/vandétanib n=98
Décès ou progression de la maladie après au minimum deux évaluations manquantes de mesure de la tumeur	0	2(2,0)
Retrait du consentement	1 (0,5)	1 (1,0)

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Lors de l'analyse intermédiaire, à la date du cut-off (22/05/2023) :

1.La survie sans échec de traitement (Treatment Failure Free Survival, TFFS) évaluée par le CRI: Après une durée médiane de suivi de respectivement 12,5 mois et 11 mois, un total de 64 événements de TFFS a été observé au cours du suivi. La médiane de survie sans échec de traitement n'a pas été atteinte dans le groupe selpercatinib versus 13,9 [11,27 ;25,10] mois dans le groupe cabozantinib ou vandétanib, HR = 0,254; IC95% [0,153 ; 0,423] ; $p \leq 0.0001$;

2.Tolérance comparative : une différence statistiquement significative a été observé entre les deux groupes pour le critère de la tolérance comparative (groupe selpercatinib n=161 et groupe contrôle n=81) avec une proportion de 8% dans le groupe selpercatinib et de 24% dans le groupe cabozantinib/vandétanib, soit une différence de -16% (IC_{95%} : [-23, -10], $p \leq 0.0001$).

A noter que 24 des 31 patients du groupe cabozantinib/vandétanib ayant progressé ont effectué un « switch » vers le groupe selpercatinib.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LIBRETTO-531 dans des analyses exploratoires à l'aide de plusieurs questionnaires dont le QLQ-C30 et le EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses (sans contrôle du risque alpha) et du caractère ouvert de cette étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Les données des études

3.3.1.1 Etude LIBRETTO-001

Dans l'étude non comparative LIBRETTO-001, à la date de cut-off du 13 janvier 2023, les événements indésirables rapportés (EI) ci-après, sont ceux dans la population de patients avec un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) RET-positif (n=324).

Événement indésirables les plus fréquents

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents ($\geq 20\%$) observés ont été : la diarrhée (47,5%), la sécheresse buccale (43,2%), l'hypertension (46,3%), la fatigue (46%), l'augmentation des ASAT (36,4%), l'augmentation des ALAT (33,0%), l'œdème périphérique (38,6%), la constipation (42,9%), les nausées (39,2%), les céphalées (33,6%), l'hypercréatininémie (34,6%), les douleurs abdominales (33,6%), les arthralgies (31,5%), les vomissements (29,0%), la toux (26,2%), les douleurs dorsales (23,8%) la dyspnée (23,1%), l'allongement du QT (22,5%) et le rash (21,9%).

Événements indésirables (EI) de grades 3-4

Les événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 76,9% (249/324) patients. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ($>5\%$) rapportés ont été : l'hypertension artérielle (22,2%), l'augmentation des ALAT (9%), l'augmentation des ASAT (7,7%), l'hyponatrémie (8,3%), la diarrhée (6,8%), la lymphopénie (8%) et la pneumonie (5,2%).

Événements indésirables (EI) graves

Les événements indésirables (EI) graves ont été rapportés chez 51,5% (167/324) patients. Les EI graves les plus fréquents ($> 2\%$) ont été : la pneumonie (4,6%), la dyspnée (1,9%), l'épanchement pleural (4,2%), l'hyponatrémie (2,5%), les douleurs abdominales (3,1%), la septicémie (2,8%) et la diarrhée (2,5%).

Décès

Parmi les 38 patients décédés du fait de la survenue d'un EI, un décès a été considéré comme lié au selpercatinib par l'investigateur. La patiente est décédée des suites d'une pneumopathie inflammatoire avec insuffisance respiratoire aiguë.

3.3.1.2 Etude LIBRETTO-531

Événements indésirables (EI) les plus fréquents

Les événements indésirables suivants (EI) ($>20\%$) ont été observés plus fréquemment :

- Dans le groupe des patients traités par selpercatinib : l'hypertension (42,5% vs. 41,2%), la sécheresse buccale (31,6% vs. 10,3%) et les céphalées (22,8% vs. 20,6%) ;
- Dans le groupe des patients traités par cabozantinib/vandétanib : la diarrhée (26,4% vs. 60,8%), le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (3,1% vs. 42,3%), l'augmentation des ALAT (26,4% vs. 34%), l'augmentation des ASAT (23,8% vs. 38,1%), les nausées (10,4% vs. 32%), la fatigue (18,7% vs. 21,6%), la diminution de l'appétit (11,9% vs. 27,8%), le rash (14,5% vs. 20,6%), l'hypocalcémie (10,4% vs. 25,8%), inflammation muqueuse (7,3% vs. 25,8%) la perte de poids (5,2% vs. 27,8%), les vomissements (7,8% vs. 20,6%) et la protéinurie (1,6% vs. 23,7%).

Événements indésirables (EI) de grades ≥ 3

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 102/193 patients (52,8%) dans le groupe selpercatinib et 74/98 (76,3%) dans le groupe cabozantinib/vandétanib.

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ($>5\%$ dans un des deux groupes) ont été : l'hypertension (18,7% dans le groupe selpercatinib vs. 17,5% dans le groupe cabozantinib/vandétanib), l'augmentation des ALAT (10,4% vs. 2,1%), la fatigue (3,6% vs. 5,2%), la diarrhée (3,1% vs. 8,2%), l'inflammation des muqueuses (0,5% vs. 13,4%), le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (0% vs. 9,3%), l'hypocalcémie (1,0% vs. 7,2%), la nausée (1,0% vs. 5,2%) et la diminution de l'appétit (0,5% vs. 5,2%).

Événements indésirables (EI) graves

Les EI graves ont été rapportés chez 42/193 patients (21,8%) dans le groupe selpercatinib et 26/98 (26,8%) dans le groupe cabozantinib/vandétanib.

Les EI graves les plus fréquents ($> 2\%$ dans un des deux groupes) ont été : l'hypertension (1,0% dans le groupe selpercatinib et 4,1% dans le groupe cabozantinib/vandétanib), et la pancréatite (0% vs. 2,1%).

Événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 9/193 patients (4,7%) dans le groupe selpercatinib et 26/98 (26,8%) dans le groupe cabozantinib/vandétanib.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents ($> 1\%$ dans un des deux groupes) ont été : les troubles généraux et anomalies au site d'administration (1,6% vs. 4,1%), trouble de la peau

et du tissu cutané (0% vs. 7,2%), les affections gastro-intestinales (0% vs. 5,2%), les affections du système nerveux (0% vs. 3,1%).

Décès

Au total, 10 patients sont décédés sous traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement : 6 (3,1%) patients du groupe selpercatinib et 4 (4,1%) patients du groupe cabozantinib/vandétanib.

Parmi les 6 patients du groupe selpercatinib décédés sous traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose, le décès a été attribué à : une progression de la maladie (2), une infection à COVID-19 (1), une acidocétose diabétique (1), une défaillance multiviscérale (1) et une mort subite (1).

Parmi les 4 patients du groupe cabozantinib ou vandétanib, les causes de décès étaient liées à : une progression de la maladie (2), une cholangite (1) et une hémorragie (1).

Tableau 3 : Tableau de synthèse des EI dans l'étude LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531

	Etude LIBRETTO-001	Etude LIBRETTO-531 (ratio 2 :1)	
	Groupe Selpercatinib CMT RET-positif n=324 (%)	Groupe Selpercatinib n=193 (%)	Groupe Cabozantinib/vandétanib n=98 (%)
Ensemble des EI	324 (100,0)	186 (96,4)	96 (99,0)
EI graves	167 (51,5)	42 (21,8)	26 (26,8)
EI de grade ≥ 3	249 (76,9)	102 (52,8)	74 (76,3)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	30 (9,3)	9 (4,7)	26 (26,8)
EI ayant entraîné le décès	17 (5,2)	4 (2,1)	2 (2,1)

Événements indésirables d'intérêt particuliers

Elévation des ASAT et ALAT

Parmi les patients traités par selpercatinib, 23,8% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ASAT dont 9 patients (4,6%) avec EI de grade ≥3 et 38,1% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ASAT dont 2 patients (2,1%) avec EI de grade ≥3 chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib.

Parmi les patients traités par selpercatinib, 26,4% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ALAT dont 19 patients (9,8%) avec un EI de grade ≥3 et 34,0% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ALAT dont 2 patients (2,1%) avec un EI de grade >3 chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib.

Hypersensibilité

Un patient (0,5%) du groupe selpercatinib a présenté un EI « hypersensibilité ». Cet EI a été considéré de grade 3.

Allongement de l'intervalle QT

Parmi les patients traités par selpercatinib, 26/193 patients (13,5%) ont eu au moins un EI « allongement de l'intervalle QT » dont 9 patients (4,7%) avec un EI de grade ≥3 et chez les patients traités par

cabozantinib ou vandétanib, 13/97 patients (13,4%) ont eu au moins un EI « allongement de l'intervalle QT » dont 2 patients (2,1%) avec un EI de grade ≥ 3 .

Hypertension artérielle

Parmi les patients traités par selpercatinib, 83/193 patients (43%) ont eu au moins une augmentation de leur pression artérielle et chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib, 40/97 patients (41,2%) ont eu au moins une augmentation de leur pression artérielle.

Hypothyroïdie

Parmi les patients traités par selpercatinib, 12/193 patients (6,2%) ont présenté une hypothyroïdie et chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib, 4 patients (4,1%) ont présenté une hypothyroïdie.

3.3.2 Les données du PSUR

Le laboratoire a fourni un rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR) couvrant la période du 9 novembre 2022 au 8 mai 2023. Durant cette période, aucune information n’a été considérée comme ayant un impact sur la balance Bénéfice/Risque du produit dans l’indication considérée.

3.3.3 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de RETSEVMO (selpercatinib) (version 7.0, 27/05/2021) 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 Anomalies du cartilage de croissance chez les patients pédiatriques
Informations manquantes	Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

A la date de cette évaluation, l’AMM de RETSEVMO (selpercatinib) est conditionnée aux obligations suivantes :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LIBRETTO-001	Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du selpercatinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC à fusion RET positive, d'un cancer de la thyroïde à fusion RET positive et d'un CMT avec	31 Décembre 2023

	mutation RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude pivot LIBRETTO-001	
LIBRETTO-531	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du selpercatinib dans le traitement des patients atteints de CMT avec mutation RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib au traitement au choix du praticien (entre le cabozantinib ou le vandétanib) chez les patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf d'inhibiteur de kinase et mutation RET.	28 février 2025

Enfant et adolescent

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP) défini par l'EMA des études chez l'enfant et l'adolescent sont prévues dont les études suivantes :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
(PIP)	Essai ouvert, monobras, en deux phases pour évaluer la dose maximum tolérée (DMT)/dose recommandée de phase 2 (RP2D), la pharmacocinétique, l'innocuité et l'activité du selpercatinib chez les adolescents de 12 à moins de 18 ans (et les adultes) atteints de tumeurs solides en rechutes ou réfractaires, y compris les cancers médullaires de la thyroïde avec fusion du gène RET et d'autres tumeurs avec activation de la RE.	ND
(PIP)	Essai ouvert, à un seul bras, en deux phases pour évaluer la limitation de dose, toxicité, dose maximale tolérée (DMT), pharmacocinétique, sécurité et activité du selpercatinib chez les enfants de 6 mois à moins de plus de 18 ans (et adultes) avec une altération activatrice du RET tumeur solide ou primaire du SNC en rechute/réfractaire	ND

Plus d'informations sont disponibles sur le site de l'EMA : EMEA-002544-PIP01-18-M01 - paediatric investigation plan | European Medicines Agency (europa.eu)

4. Discussion

Au total, RETSEVMO (selpercatinib) a rapporté, dans une analyse effectuée à partir des données de cohorte de l'étude non comparative de phase I-II (**LIBRETTO-001**), un taux de réponse globale de 84,5% (n=98/116) IC_{95%} [76,6 ; 90,5] dont 25,9% avec une réponse complète.

Dans l'étude comparative (**LIBRETTO-531**), RETSEVMO (selpercatinib) a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe contrôle (cabozantinib ou vandétanib, selon le choix de l'investigateur) dans une étude réalisée en ouvert chez 291 patients :

- **Sur le critère de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI.** La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe selpercatinib et a été de 16,8 [12,2 ; 25,1] mois dans le groupe cabozantinib ou vandétanib, HR = 0,280 IC_{95%} [0,165 ; 0,475], p<0,0001
- Sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : survie sans échec de traitement, HR = 0,280 IC_{95%} [0,165 ; 0,475], p<0,0001 et sur la tolérance comparative avec une proportion de 8% dans le groupe selpercatinib et de 24% dans le groupe cabozantinib/vandétanib, soit une différence de -16% (IC_{95%} : [-23, -10], p≤0.0001).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- ➔ Concernant l'étude LIBRETTO-001 (étude non comparative de phase I/II) de faible qualité méthodologique :

- les données sont issues d'une analyse supplémentaire (SAS1), dans un sous-groupe de patients exploratoire.
- dans la mesure où il s'agit d'une étude de phase I-II non comparative, l'absence de bras contrôle ne permet pas d'estimer l'ampleur de l'effet observé ;
- le critère de jugement principal (taux de réponse global) est un critère intermédiaire.
 - ➔ Concernant l'étude LIBRETTO-531 (étude comparative de phase III) :
- le caractère ouvert de cette étude qui peut induire un biais d'évaluation ;
- le traitement était au choix de l'investigateur (cabozantinib ou vandétanib) dans le groupe contrôle : parmi les 98 patients du groupe contrôle, 73 patients ont été traités par cabozantinib et 25 patients ont été traités par vandétanib (seul produit avec une AMM dans l'indication considérée chez l'adulte en France). Aucune comparaison directe entre ces deux produits n'est disponible ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la survie globale dans la mesure où ce critère de jugement est un critère secondaire exploratoire (sans ajustement du risque alpha) ;
- le caractère exploratoire de la qualité de vie comme critère de jugement secondaire qui ne permet pas de conclure formellement sur ce critère ;
- les données comparatives sont issues d'une analyse intermédiaire (cut-off du 22 mai 2023) avec un suivi à court terme (12 mois) et une possible surestimation de l'effet ;
- le choix des critères de jugement secondaires hiérarchisés qui est discutable (Treatment Failure Free Survival, TFFS et tolérance comparative), sans hiérarchisation sur la survie globale. En outre, les données pour la tolérance comparative (évaluation par le patient) ne sont pas exhaustives.
- les données chez les enfants à partir de l'âge de 12 ans et âgés de moins de 18 ans qui ont un CMT avec mutation du gène RET sont issues des mêmes études que l'adulte qui autorisaient l'inclusion de patients à partir de l'âge de 12 ans (LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531), et sont très limitées (n=3 patients).

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 :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En effet, le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) représente 5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde soit environ 500 nouveaux cas chaque année, 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 globale est inférieur à 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

En 1^{ère} ligne de traitement, **il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée** dans la mesure où une supériorité du selpercatinib par rapport au traitement par vandétanib ou cabozantinib a été démontrée en termes de survie sans progression (médiane de survie sans progression

non atteinte versus 16,8 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475]) dans une étude comparative randomisée de phase III (LIBRETTO-531).

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge ayant démontré son intérêt en termes d'efficacité vis-à-vis des alternatives disponibles, en première ligne, chez les patients atteints du cancer médullaire de la thyroïde avancé et présentant une mutation du gène RET et susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge en termes d'efficacité ;
- en première ligne de traitement, le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante avec une différence statistiquement significative en termes de survie sans progression en faveur de RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib) (médiane de survie non atteinte versus 16,8 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475] selon une analyse intermédiaire).
- le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) est jugé favorable ;
- et il comble un besoin médical partiellement couvert en première ligne.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RETSEVMO (selpercatinib) dans l'indication « RETSEVMO (selpercatinib) est indiqué en monothérapie dans le traitement **de 1ère ligne** 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 ».

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce **de 12 mois**.