
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce RETSEVMO - selpercatinib

Rapport n° 2 Période du 31/12/2022 au 17/01/2024

1. Introduction

Le 19/05/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), 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.

Le présent rapport est le second de l'Accès Précoce (AP). Il couvre :

- la période du 31 décembre 2022 au 17 janvier 2024 (période n°2) ;
- la période du 16 juin 2022 au 17 janvier 2024 (période cumulée).

Liste des abréviations

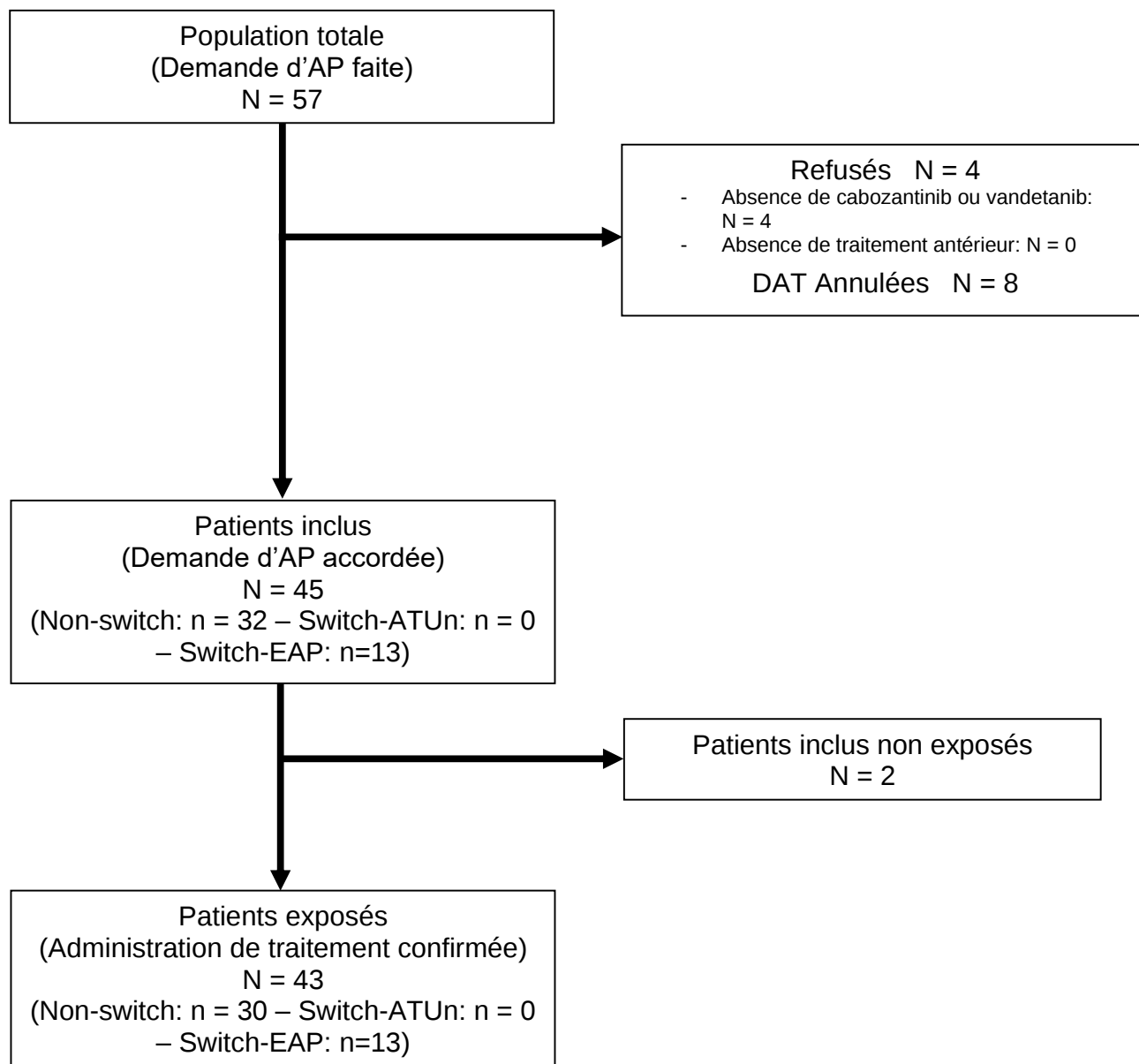
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	Accès Précoce
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
CDS	Core Data Sheet
CHG	Centre Hospitalier Général
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CMT	Cancer Médullaire de la Thyroïde
DAT	Demande d'accès au traitement
EAP	Expanded Access Program
EI	Effets Indésirables
ET	Ecart-Type
HAS	Haute Autorité de santé
KM	Kaplan Meier
Max	Maximum
Min	Minimum
PT	Preferred Term
Q1	1er quartile
Q3	3e quartile
SOC	System Organ Class
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Implantation d'une valve aortique par voie percutanée)

2. Données recueillies

2.1. Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

2.1.1. Suivi des patients

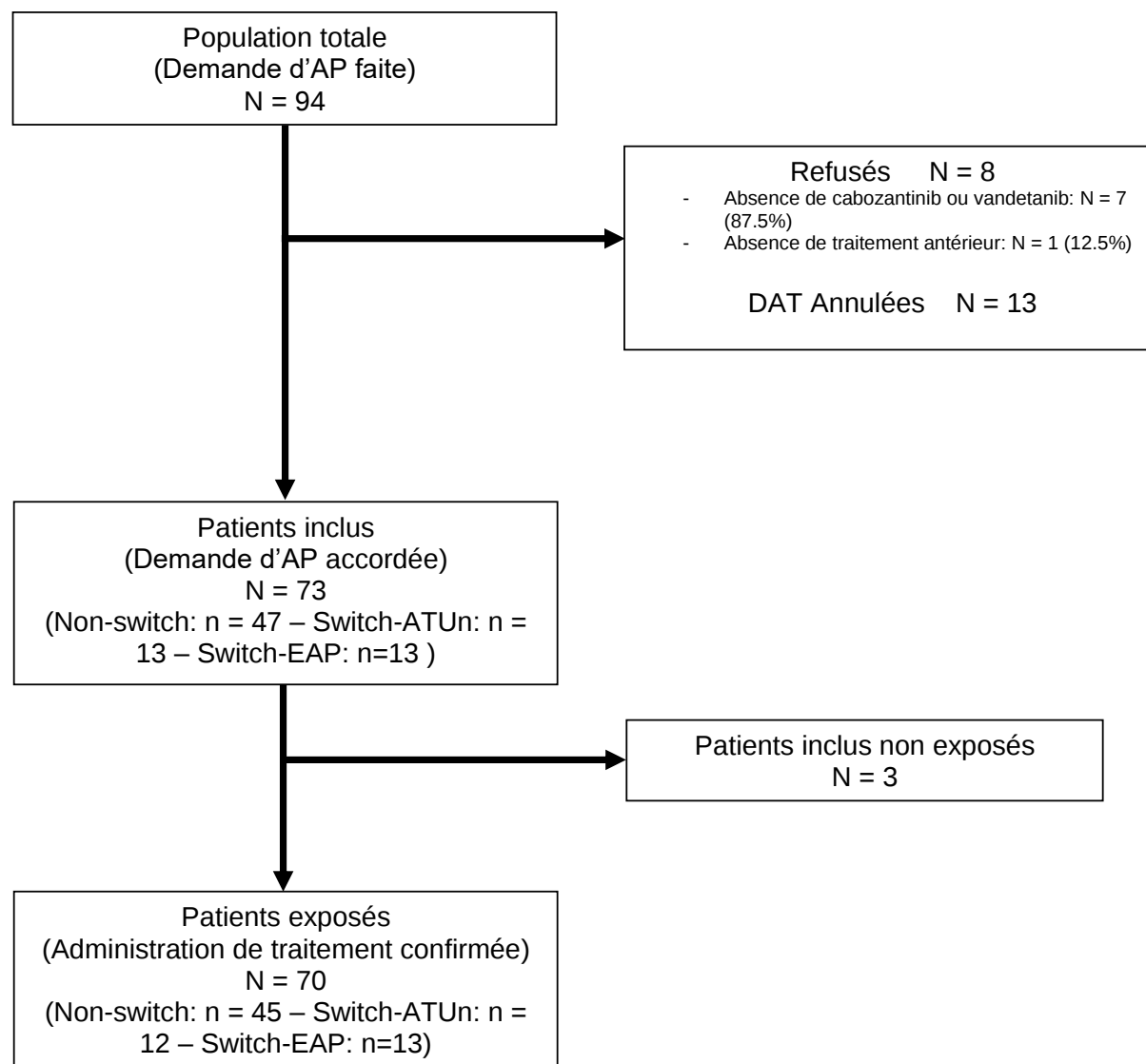
Figure 1 : Flow-chart des populations (période n°2)



Patients non-switch : patients naïfs au selpercatinib à l'inclusion dans l'AP / patients switch : patients issus de l'ATUn (Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) ou de l'EAP (Expanded Access Program)

DAT : Demande d'accès au traitement

Figure 2 : Flow-chart des populations (période cumulée)



Patients non-switch : patients naïfs au selpercatinib à l'inclusion dans l'AP / patients switch : patients issus de l'ATUn (Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) ou de l'EAP (Expanded Access Program)

DAT : Demande d'accès au traitement

L'EAP (Expanded Access Program) correspond à l'étude LIBRETTO-201 "A MULTI-CENTER EXPANDED ACCESS PROGRAM (EAP) FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID TUMORS WITH REARRANGED DURING TRANSFECTION (RET) ACTIVATION ", un programme d'accès global (déposé à l'ANSM sous le statut d'étude clinique) dont l'objectif principal était de donner accès à selpercatinib à des patients adultes atteints d'un cancer solide localement avancé ou métastatique présentant une altération de RET. S'agissant d'un Expanded Access Program, il ne prévoyait aucune évaluation de l'efficacité du selpercatinib. Les données collectées avaient pour unique objectif de vérifier l'éligibilité des patients, décrire les caractéristiques démographiques des patients, l'exposition des patients au traitement et de recueillir les données de sécurité. Le protocole de ce programme prévoyait qu'un patient inclus dans l'étude LIBRETTO-201 reçoive le traitement par selpercatinib jusqu'à ce que le produit soit commercialisé et pris en charge dans le pays d'inclusion. A compter de la commercialisation et de la prise en charge du produit dans le pays d'inclusion du patient, le patient devait quitter le programme.

Figure 3 : Inclusions mensuelles en effectifs cumulés dans l'AP RETSEVMO (selpercatinib) (période cumulée du 16/06/2022 au 17/01/2024)

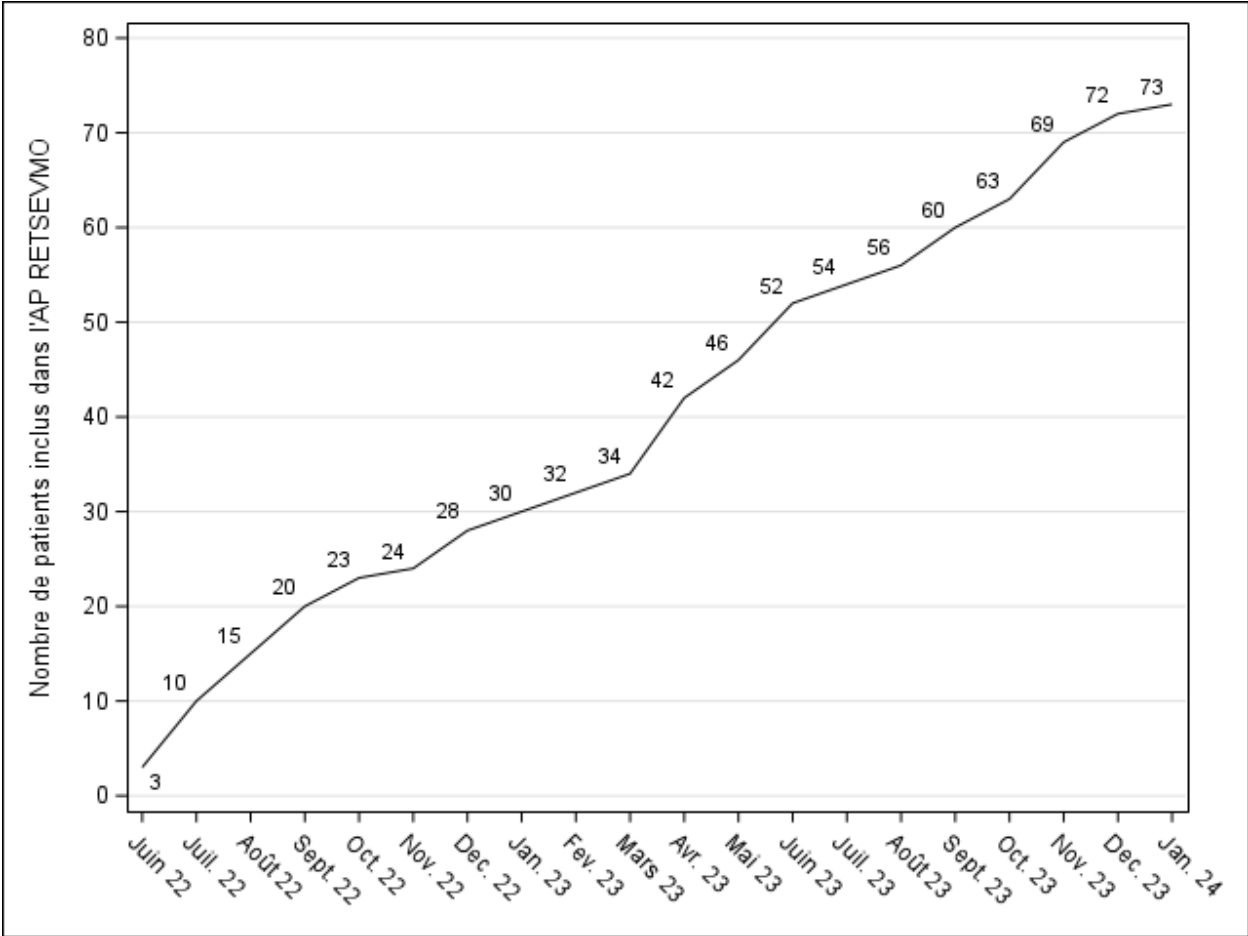


Tableau 1 : Suivi des patients exposés - % données manquantes par variable

	Période n°2 N=43		Période cumulée N=70	
	Nombre de données renseignées	% de données manquantes	Nombre de données renseignées	% de données manquantes
Date de naissance	43	0,0 %	70	0,0 %
Poids	43	0,0 %	70	0,0 %
Taille	42	2,3%	69	1,4%
Sexe	43	0,0 %	70	0,0 %
Possibilité d'inclure dans un essai clinique	43	0,0 %	70	0,0 %
Date de diagnostic du CMT	43	0,0 %	70	0,0 %
Stade ECOG	42	2,3%	69	1,4%
Nombre de lignes antérieures de traitement systémique	43	0,0 %	70	0,0 %
Nature du traitement antérieur	43	0,0 %	70	0,0 %
Date de fin du dernier traitement antérieurement reçu	43	0,0 %	70	0,0 %
Dose envisagée de selpercatinib	43	0,0 %	70	0,0 %
Justification en cas de prescription non conforme à la dose recommandée	3*	0,0 %	6*	0,0 %
Date prévue de début de traitement par selpercatinib	43	0,0 %	70	0,0 %
Remplit les critères d'éligibilité	43	0,0 %	70	0,0 %
Date de l'arrêt définitif en cas d'arrêt définitif	4	0,0 %	9	0,0 %
Posologie à l'arrêt du traitement en cas d'arrêt définitif	4	0,0 %	9	0,0 %
Raison de l'arrêt de traitement en cas d'arrêt définitif	4	0,0 %	9	0,0 %
Date de décès en cas de décès	2	0,0 %	4	0,0 %

Raison de décès en cas de décès	2	0,0 %	4	0,0 %
---------------------------------	---	-------	---	-------

Durée de suivi sous traitement dans le cadre de l'AP, mois

Médiane	5,8	8,7
Q1 ; Q3	2,7 ; 8,7	4,1 ; 15,2
Min ; Max	0,4 ; 12,4	0,4 ; 19,1

* Renseignée pour 3 patients (période n°2) et 6 patients (période cumulée)

2.1.2. Caractéristiques générales des patients inclus

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus

	Période n°2 N = 45	Période cumulée N=73
Age, ans		
Moyenne ± ET	63,6 ± 13,2	62,1 ± 15,0
Médiane	66,0	64,0
Q1 ; Q3	53,0 ; 74,0	52,0 ; 74,0
Min ; Max	27 ; 88	12 ; 89
Données manquantes	0	0
Patients pédiatriques, n (%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
Sexe, n (%)		
Hommes	35 (77,8%)	55 (75,3%)
Femmes	10 (22,2%)	18 (24,7%)
Données manquantes	0	0
Poids, kg		
Moyenne± ET	73,2 ± 18,7	71,2 ± 17,7
Médiane	72,0	70,0
Q1 ; Q3	62,0 ; 80,0	62,0 ; 80,0
Min ; Max	40 ; 130	40 ; 130
Données manquantes	0	0
Patient switch		
Patients non-switch (patients naïfs au selpercatinib à l'inclusion)	32 (71,1%)	47 (64,4%)
Patients switch (issus de l'ATUn)	0 (0,0%)	13 (17,8%)
Patients switch (issus de l'EAP)	13 (28,9%)	13 (17,8%)

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

		Période n°2 N = 45	Période cumulée N=73
Ancienneté du diagnostic, mois			
Total période	N	45	73
	Moyenne ± ET	64,2 ± 67,8	70,5 ± 76,3
	Médiane	48,0	55,2
	Q1 ; Q3	16,3 ; 84,8	16,5 ; 90,7
	Min. ; Max.	0,4 ; 312	0,4 ; 440,6
	Données manquantes	0	0
Non-switch	N	32	47
	Moyenne ± ET	52,5 ± 57,5	64,5 ± 80,9
	Médiane	31,6	31,7
	Q1 ; Q3	11,1 ; 81,3	11,1 ; 92,6
	Min. ; Max.	0,4 ; 233,7	0,4 ; 440,6
	Données manquantes	0	0
Switch-ATUn	N	0	13
	Moyenne ± ET	-	69,4 ± 45,9
	Médiane	-	58,6
	Q1 ; Q3	-	52,2 ; 89,4
	Min. ; Max.	-	7,3 ; 190,9
	Données manquantes	-	0
Switch-EAP	N	13	13
	Moyenne ± ET	93,2 ± 83,8	93,18 ± 83,8
	Médiane	58,1	58,1
	Q1 ; Q3	48,0 ; 127,9	48,0 ; 127,9
	Min. ; Max.	12,6 ; 312	12,6 ; 312
	Données manquantes	0	0
Nombre de lignes antérieures de traitement systémique, n (%)			
1		32 (71,1%)	56 (76,7%)
2		6 (13,3%)	8 (11,0%)
3		4 (8,9%)	4 (5,5%)
4		2 (4,4%)	3 (4,1%)
5		1 (2,2%)	2 (2,7%)
Données manquantes		0	0
Traitement systémique antérieur par cabozantinib, n (%)			
N		16 (35,6%)	22 (30,1%)
Traitement systémique antérieur par vandétanib, n (%)			
N		35 (77,8%)	60 (82,2%)
Traitement systémique antérieur par cabozantinib et vandétanib, n (%)			
N		6 (13,3%)	9 (12,3%)

2.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Tableau 4 : Caractéristiques des prescripteurs

	Période n°2 N = 32	Période cumulée* N= 46
Spécialités des prescripteurs, n (%)		
Oncologie	23 (71,9%)	35 (76,1%)
Endocrinologie	7 (21,9%)	8 (17,4%)
Pathologie thyroïdienne et tumeurs endocrines	2 (6,3%)	3 (6,5%)
Données manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Prescripteurs par zones géographiques, n (%)		
Île-de-France	5 (15,6%)	10 (21,7%)
Auvergne-Rhône-Alpes	2 (6,3%)	5 (10,9%)
Occitanie	3 (9,4%)	5 (10,9%)
Pays de la Loire	4 (12,5%)	5 (10,9%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	5 (15,6%)	5 (10,9%)
Grand-Est	4 (12,5%)	4 (8,7%)
Bourgogne-Franche-Comté	3 (9,4%)	3 (6,5%)
Hauts-de-France	1 (3,1%)	2 (4,3%)
Normandie	1 (3,1%)	2 (4,3%)
Nouvelle-Aquitaine	2 (6,3%)	2 (4,3%)
Bretagne	1 (3,1%)	1 (2,2%)
Centre-Val de Loire	1 (3,1%)	1 (2,2%)
Guadeloupe	0 (0%)	1 (2,2%)
Données manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Prescripteurs par types d'établissement, n (%)**		
CHU	15 (46,9%)	22 (47,8%)
CLCC	10 (31,3%)	15 (32,6%)
CHG	3 (9,4%)	5 (10,9%)
Centre Privé	4 (12,5%)	5 (10,9%)
Données manquantes	0 (0,0%)	0 (0,0%)

*Les médecins ayant inclus en période 1 et 2 sont comptabilisés une seule fois.

**Un médecin peut exercer dans 2 types d'établissement différents.

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

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

		Période n°2 N = 43	Période cumulée N= 70
Posologie envisagée à l'initiation du traitement, n (%)			
Total	120 mg 2 fois / jour	11 (25,6%)	19 (27,1%)
	160 mg 2 fois / jour	29 (67,4%)	45 (64,3%)
	Autre	3 (7,0%)	6 (8,6%)
Switch-ATUn	120 mg 2 fois / jour	-	4 (33,3%)
	160 mg 2 fois / jour	-	5 (41,7%)
	Autre	-	3 (25,0%)
Switch-EAP	120 mg 2 fois / jour	5 (38,5%)	5 (38,5%)
	160 mg 2 fois / jour	5 (38,5%)	5 (38,5%)
	Autre	3 (23,1%)	3 (23,1%)
Non-Switch	120 mg 2 fois / jour	6 (20,0%)	10 (22,2%)
	160 mg 2 fois / jour	24 (80,0%)	35 (77,8%)
	Autre	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Durant la période n°2, tous les patients de l'AP ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour, à l'exception de 3 patients switch-EAP pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion :

- du fait de problème de tolérance sans information sur la nature des événements indésirables (dose à 80 mg 2 fois / jour) (2 patients),
- pour un patient traité à la dose à 80 mg 2 fois / jour, la posologie a été adaptée dans l'EAP en raison d'une insuffisance rénale (1 patient).

Par ailleurs, un patient dont le poids était inférieur à 50kg au moment de l'inclusion dans l'AP a été traité à la posologie de 160mg 2 fois par jour.

Depuis le début de l'AP (période cumulée), tous les patients de l'AP ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour, à l'exception de 6 patients (3 patients switch-EAP et 3 patients issus de l'ATUn) pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion :

- du fait d'effets secondaires (hypertension artérielle et œdèmes) (dose à 80 mg le matin et 160 mg le soir) (1 patient),
- du fait de problème de tolérance sans information sur la nature des événements indésirables (dose à 80 mg 2 fois / jour) (3 patients),
- pour un patient traité à la dose à 80 mg 2 fois / jour, le médecin a donné l'explication suivante : son poids était de moins de 50 kg lors du début du traitement, par la suite ce patient a récupéré son poids de forme et la maladie était toujours en réponse : dose à 80 mg 2 fois / jour) (1 patient).
- pour un patient traité à la dose à 80 mg 2 fois / jour, la posologie a été adaptée dans l'EAP en raison d'une insuffisance rénale (1 patient).

Par ailleurs, un patient dont le poids était inférieur à 50kg au moment de l'inclusion dans l'AP a été traité à la posologie de 160mg 2 fois par jour.

Tableau 6 : Conditions d'utilisation du médicament

		Période n°2 N = 43	Période cumulée N= 70
Arrêt définitif du traitement, n (%)			
Total	Oui	4 (9,3%)	9 (12,9%)
	Non	39 (90,7%)	61 (87,1%)
Switch-ATUn*	Oui	-	1 (8,3%)
	Non	-	11 (91,7%)
Switch-EAP*	Oui	2 (15,4%)	2 (15,4%)
	Non	11 (84,6%)	11 (84,6%)
Non-Switch*	Oui	2 (6,7%)	6 (13,3%)
	Non	28 (93,3%)	39 (86,7%)
Posologie à l'arrêt définitif du traitement, n (%)			
Total	120 mg 2 fois / jour	2 (50,0%)	3 (33,3%)
	160 mg 2 fois / jour	1 (25,0%)	4 (44,4%)
	Autre	1 (25,0%)	2 (22,2%)
Switch-ATUn	120 mg 2 fois / jour	-	0 (0,0%)
	160 mg 2 fois / jour	-	1 (100%)
	Autre	-	0 (0,0%)
Switch-EAP	120 mg 2 fois / jour	2 (100%)	2 (100%)
	160 mg 2 fois / jour	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Autre	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Non-Switch	120 mg 2 fois / jour	0 (0,0%)	1 (16,7%)
	160 mg 2 fois / jour	1 (50,0%)	3 (50,0%)
	Autre	1 (50,0%)	2 (33,3%)
Réduction de dose à l'arrêt définitif du traitement, n (%)			
Total	Oui	1 (25,0%)	3 (33,3%)
	Non	3 (75,0%)	6 (66,7%)
Switch-ATUn	Oui	-	0 (0,0%)
	Non	-	1 (100%)
Switch-EAP	Oui	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Non	2 (100%)	2 (100%)
Non-Switch	Oui	1 (50,0%)	3 (50,0%)
	Non	1 (50,0%)	3 (50,0%)

* % calculés sur le nombre de patients exposés dans chaque sous-groupe

Durant la période n°2, une fiche d'arrêt a été reçue pour 4 patients exposés (9,3%) (2 patients switch-EAP et 2 patients non-switch).

Avant l'arrêt du traitement, 1 patient a eu une réduction de dose du selpercatinib.

L'arrêt du traitement était lié :

- à la progression de la maladie pour 2 patients.
- au décès en lien avec la progression de la maladie pour 2 patients.

Depuis le début de l'AP (période cumulée), une fiche d'arrêt a été reçue pour 9 patients exposés (12,9%) (1 switch-ATUn, 2 patients switch-EAP et 6 patients non-switch).

Avant l'arrêt du traitement, 3 patients ont eu une réduction de dose du selpercatinib.

L'arrêt du traitement était lié à :

- la progression de la maladie pour 4 patients
- la survenue d'un effet indésirable pour un patient ; il s'agit d'un EI de nature indéterminée, ce cas non valide ne figure pas dans l'analyse des cas de pharmacovigilance.
- au décès en lien avec la progression de la maladie pour 3 patients.
- au décès du patient dans le contexte d'une chirurgie cardiaque (implantation d'une valve aortique par voie percutanée) compliquée

2.3. Données d'efficacité chez les patients exposés

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

- **Durée de traitement**

Pour ce rapport périodique, l'analyse de la durée de traitement est uniquement descriptive.

Cette analyse correspond à l'analyse de la durée de suivi.

Tableau 7 : Durée de suivi

	Période n°2 N = 43	Période cumulée N= 70
Durée de suivi (mois)		
Moyenne ± ET	5,8 ± 3,2	9,4 ± 5,8
Médiane	5,8	8,7
Q1 ; Q3	2,7 ; 8,7	4,1 ; 15,2
Min. ; Max.	0,4 ; 12,4	0,4 ; 19,1
Manquant	0	0

- **Survie globale**

Une fiche d'arrêt définitif de traitement a été reçue pour 9 patients. Quatre patients ont arrêté le traitement pour cause de décès. Le **Tableau 8** présente la survie globale chez les patients exposés. La survie globale a été calculée à partir de la date d'entrée dans l'AP pour tous les patients (switch et non switch).

Tableau 8 : Survie globale – Patients exposés (période cumulée)

	N= 70
Décès (n,%)	4 (5,7%)
Patients en vie ou ayant arrêté le traitement pour une raison autre que le décès (n,%)	66 (94,3%)
Temps jusqu'au décès (mois)	
Médiane [IC95%]	Non atteinte
Q1-Q3	Non atteint - Non atteint
Survie à 6 mois (% , IC95%*)	97,1 [75,1 ; 99,9]
Survie à 12 mois (% , IC95%**)	91,9 [. ; .]*

* L'IC95% pour la survie à 12 mois n'est pas présenté car l'IC de Hall-Wellner s'arrête avant le dernier évènement.

Figure 4 : Survie globale - Kaplan Meier (période cumulée)

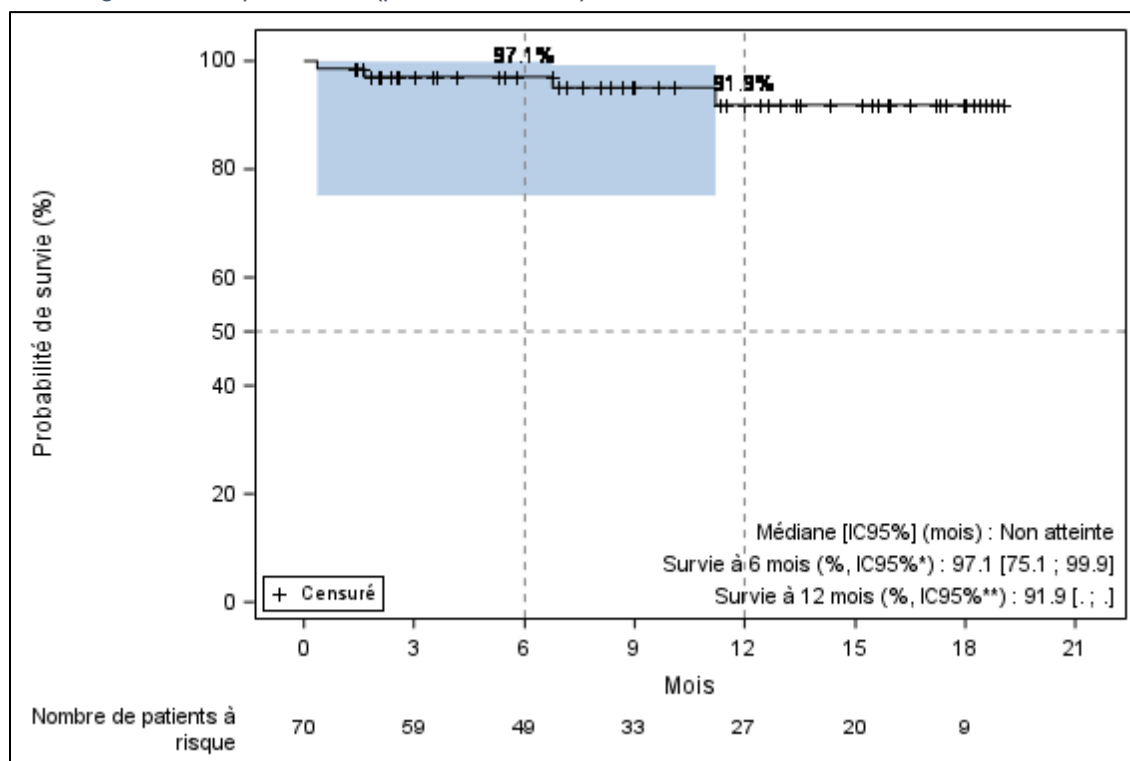


Tableau 9 : Détails des patients "exposés" dont la raison d'arrêt de traitement est le décès (période cumulée)

Numéro du patient	Age	Sexe	Cause du décès	Délai entre l'initiation et le décès	Lien de causalité	Numéro de cas PV
n°1	89 ans	Femme	Chirurgie cardiaque compliquée (TAVI : implantation d'une valve aortique par voie percutanée)	30 jours	Non relié	FR202210000507
n°2	65 ans	Homme	Progression de la maladie	150 jours	Non relié	FR202401002314
n°3	69 ans	Homme	Progression de la maladie	330 jours	Non relié	FR202306008275
n°4*	73 ans	Femme	Progression de la maladie	Non applicable	Non applicable	Non applicable

Le patient n°4 mentionné dans le Tableau 9 (patients exposés ayant arrêté le selpercatinib pour décès) n'est pas décrit section 2.5 (données nationales de pharmacovigilance). Comme sa fiche d'arrêt de traitement indique un arrêt du selpercatinib pour décès avec une date d'arrêt et une posologie à l'arrêt, ce patient a été comptabilisé dans les patients exposés décédés. Toutefois, lors du suivi de pharmacovigilance, le médecin a indiqué par mail que le traitement n'a jamais été débuté dans le cadre de l'AP. Aucun cas de pharmacovigilance n'a donc été créé et ce patient n'est pas décrit dans la section 2.5 (données nationales de pharmacovigilance). Une demande de clarification a été envoyée au médecin pour confirmer ou non l'exposition au traitement. La non-exposition du patient dans le cadre de l'AP a été confirmée après le cut-off du rapport n°2 (17/01/2024), ce patient sera retiré des patients exposés du prochain rapport.

2.4. Données de qualité de vie

Sans objet.

2.5. Données nationales de pharmacovigilance

Ces données contiennent les cas reçus dans le cadre de cet accès précoce, ainsi que les données issues d'Eudravigilance dans l'indication de l'accès précoce.

2.5.1. Données collectées sur la période (31/12/2022 au 17/01/2024)

■ Effets indésirables/situations particulières

Tableau 10 : Résumé des cas de pharmacovigilance, données nationales (période n°2)

	N
Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable ou situation particulière	9
Nombre de cas	10 (1 suivi et 9 initiaux)
Nombre de cas graves	6
Nombre de cas d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital	1
Nombre total d'effets indésirables rapportés	14 (8 attendus et 6 inattendus)
Nombre total de situations particulières rapportées	1

■ Effets indésirables par système d'organes

Tableau 11 : Détail des effets indésirables par système d'organe, données nationales (période n°2)*

SOC	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non-graves		Nombre total d'EI	
MedDRA PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1				1	
Rash	1				1	
Affections du rein et des voies urinaires		2				2
Insuffisance rénale aiguë		1				1
Nécrose tubulaire rénale		1				1
Affections gastro-intestinales	1		2		3	
Constipation			1		1	
Diarrhée	1		1		2	

SOC	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non-graves		Nombre total d'EI	
MedDRA PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections vasculaires			1	1	1	1
Hypertension			1		1	
Crise aiguë d'hypertension				1		1
Infections et infestations		1				1
Pneumopathie d'inhalation		1				1
Investigations	1	1	1		2	1
Bilirubine sanguine augmentée			1		1	
Créatine sanguine augmentée		1				1
Pression artérielle augmentée	1				1	
Lésions, intoxications et complications d'interventions				1		1
Surdosage prescrit				1		1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		1				1
Syndrome de défaillance multiviscérale		1				1
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	1				1	
Progression de tumeur maligne	1				1	
TOTAL	4	5	4	2	8	7

* document de référence pour le caractère attendu/inattendu des EI : Core Data Sheet (CDS)

■ Effets indésirables ayant entraîné une modification/ interruption/arrêt du traitement

12 EI ont conduit à une modification, une interruption ou un arrêt du traitement.

Pour les autres EI, l'action prise vis-à-vis du selpercatinib était inconnue.

- **Diminution de posologie** : 3 EI (diarrhée, constipation, bilirubine sanguine augmentée)
- **Interruption de traitement** : 4 EI (insuffisance rénale aigue et diarrhée chez un même patient et hypertension et crise hypertensive chez un même patient)
- **Arrêt définitif du traitement** : 5 EI (rash et créatine sanguine augmentée chez un même patient, pression artérielle augmentée et progression de tumeur maligne chez un même patient, nécrose tubulaire rénale)

■ Cas d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital

- 1 cas relié à la prise du selpercatinib, d'évolution fatale a été rapporté au cours de la période. Le patient est décédé, 17 mois après l'initiation du selpercatinib, du fait d'une progression de sa tumeur maligne (non reliée au selpercatinib selon le rapporteur) dans un contexte de pneumopathie d'inhalation et défaillance multiviscérale (le rapporteur ne s'est pas prononcé sur le lien de causalité avec le selpercatinib pour ces deux EI).
- Aucun cas avec mise en jeu du pronostic vital n'a pas été rapporté sur la période n°2.

■ Situations particulières avec ou sans EI

- 1 situation particulière : surdosage sans EI associé avec une posologie prescrite de 160 mg 2 fois par jour alors que le patient pesait moins de 50 kg.
- Aucun cas de grossesse et ni d'exposition pendant l'allaitement n'a été rapporté.

Aucun signal de sécurité a été nouvellement identifié ou réévalué à travers la revue des cas de pharmacovigilance recueillis sur la période du 31/12/2022 au 17/01/2024.

2.5.2. Données collectées depuis le début de l'AP (16/06/2022 au 17/01/2024)

■ Effets indésirables/situations particulières

Tableau 12 : Résumé des cas de pharmacovigilance, données nationales (cumul)

	N
Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable ou situation particulière	9
Nombre de cas	10
Nombre de cas graves	6
Nombre de cas d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital	1
Nombre total d'effets indésirables rapportés	14
Nombre total de situations particulières rapportées	1

Les cas de pharmacovigilance collectés depuis le début de l'AP sont identiques aux cas collectés sur la période concernée par ce 2^e rapport. Le détail des effets indésirables par système d'organe depuis le début de l'AP correspond donc au Tableau 11.

■ Effets indésirables ayant entraîné une modification/ interruption/arrêt du traitement

12 EI ont conduit à une modification, une interruption ou un arrêt du traitement depuis le début de l'AP (cf section 2.5.1 Données collectées sur la période (31/12/2022 au 17/01/2024)).

■ Cas d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital

- 1 cas relié à la prise du selpercatinib, d'évolution fatale a été rapporté depuis le début de l'AP (cf section 2.5.1 Données collectées sur la période (31/12/2022 au 17/01/2024)).
- Aucun cas avec mise en jeu du pronostic vital n'a pas été rapporté depuis le début de l'AP.

■ Situations particulières avec ou sans EI

- 1 situation particulière : surdosage sans EI associé
- Aucun cas de grossesse et ni d'exposition pendant l'allaitement n'a été rapporté.

Aucun signal de sécurité a été nouvellement identifié ou réévalué à travers la revue des cas de pharmacovigilance recueillis depuis le début de l'AP (16/06/2022 au 17/01/2024).

3. Conclusion

Le présent rapport est le second de l'Accès Précoce (AP). Il couvre :

- la période du 31 décembre 2022 au 17 janvier 2024 (période n°2);
- la période du 16 juin 2022 au 17 janvier 2024 (période cumulée).

Durant la période n°2, dans le cadre de l'AP RETSEVMO (selpercatinib), 57 demandes d'accès au traitement ont été reçues, 45 patients ont été inclus (32 patients non-switch naïfs au selpercatinib et 13 patients switch issus de l'EAP) et 43 patients ont été exposés au traitement (30 patients non-switch et 13 patients switch issus de l'EAP).

Depuis le début de l'AP (période cumulée), 94 demandes d'accès au traitement ont été reçues, 73 patients ont été inclus (47 patients non-switch naïfs au selpercatinib, 13 patients switch issus de l'ATUn et 13 patients switch issus de l'EAP) et 70 patients ont été exposés au traitement (45 patients non-switch naïfs au selpercatinib, 12 patients switch issus de l'ATUn et 13 patients switch issus de l'EAP).

Depuis le début de l'AP (période cumulée), 46 médecins ont inclus au moins un patient. Ces médecins exerçaient principalement :

- en CHU (47,8 %) ou CLCC (32,6 % des médecins),
- dans les services d'oncologie (76,1 % des médecins) ou d'endocrinologie (17,4 % des médecins),
- en Ile de France majoritairement (21,7 % des médecins).

Tous les patients inclus dans l'AP répondaient aux critères d'éligibilité tels que définis par le PUT-RD et le nombre de patients inclus correspond à la taille de la population prévalente du 16/06/2022 au 17/01/2024 (période cumulée). En effet, d'après la commission de la Transparence de RETSEVMO® du 02/06/2021 : « 80% des patients sont éligibles à une 2ème ligne de traitement soit 30 à 65 patients par an »¹. La médiane d'âge était de 64 ans (Q1 : 52,0 ; Q3 : 74,0) et la majorité des patients (75,3%) était des hommes.

Concernant les traitements préalablement reçus, la majorité des patients (82,2%) avait reçu auparavant du vandétanib et peu de patients (30,1%) 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 dans cette indication en France à ce jour.

¹ [1 \(has-sante.fr\)](https://has-sante.fr) Avis CT RETSEVMO du 2 juin 2021

Depuis le début de l'AP, tous les patients de l'AP ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour à l'exception de 6 patients (3 patients switch-EAP et 3 patients issus de l'ATUn) pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion :

- du fait d'effets secondaires (hypertension artérielle et œdèmes) (dose à 80 mg le matin et 160 mg le soir) (1 patient),
- du fait de problème de tolérance sans information sur la nature des événements indésirables (dose à 80 mg 2 fois / jour) (3 patients),
- pour un patient traité à la dose à 80 mg 2 fois / jour, le médecin a donné l'explication suivante : son poids était de moins de 50 kg lors du début du traitement, par la suite ce patient a récupéré son poids de forme et la maladie était toujours en réponse : dose à 80 mg 2 fois / jour (1 patient).
- pour un patient traité à la dose à 80 mg 2 fois / jour, la posologie a été adaptée dans l'EAP en raison d'une insuffisance rénale (1 patient).

Concernant les données d'efficacité, depuis le début de l'AP, la durée de suivi médiane dans l'AP a été de 8,7 mois (0,4 ; 19,1). Une fiche d'arrêt définitif de traitement a été reçue pour 9 patients. Quatre patients ont arrêté le traitement pour cause de décès. La durée médiane de survie globale n'était pas atteinte à la date du cut-off du 17/01/2024. Sachant que la population de l'AP correspond à la taille de la population prévalente du 16/06/2022 au 17/01/2024 (période cumulée), les données d'efficacité observées pour l'ensemble de la population de l'AP sont représentatives de l'efficacité (taux de survie globale à un an de 91,9%) en vie réelle. Toutefois, en raison de la courte période de suivi médian (8,5 mois), la mise en perspective de l'efficacité reste limitée.

Concernant la complétion des fiches du PUT-RD, sur la période cumulée, seulement 2 données sont manquantes parmi toutes les fiches complétées pour 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 couverte par ce rapport et depuis le début de l'AP, 10 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 9 patients différents dont 6 cas graves. Parmi les 6 cas graves, 1 était d'issue fatale. Ces 10 cas incluaient 14 EI et 1 situation particulière (surdosage prescrit). Sur les 15 EI/situations spéciales rapportés, 9 sont considérés comme graves, 7 étaient inattendus et 8 attendus. Les SOC les plus représentés correspondent aux :

- SOC **affections gastro-intestinales** avec 3 EI (20,0 % des EI/situations particulières) dont 2 non graves attendus (constipation et diarrhée de grade 1) et 1 EI grave attendu (diarrhée) ;
- SOC **Investigation** avec 3 EI (20,0 % des EI/situations particulières) dont 2 graves (créatine sanguine augmentée (inattendu) et pression artérielle augmentée (attendu)) et un EI non grave attendu (bilirubine sanguine augmentée).

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours de la période couverte par ce rapport ni depuis le début de l'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.