
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce RETSEVMO - selpercatinib

Rapport n°1 Période du 22/05/2024 au 03/12/2024

1. Introduction

Le 25/04/2024, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament RETSEVMO (selpercatinib) gélules 40 mg et gélules 80 mg dans l'indication : « *Traitement 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* ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 06/05/2024.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication le 02/09/2022.

Le présent rapport est le premier de l'Accès Précoce (AP) et le rapport final. Il couvre la période du 22 mai 2024 au 03 décembre 2024 (date de fin de l'AP). La complétion de fiches d'arrêt définitif de traitement par les professionnels de santé était possible jusqu'au 17/12/2024. Le gel de base a eu lieu le 13/01/2025.

Liste des abréviations

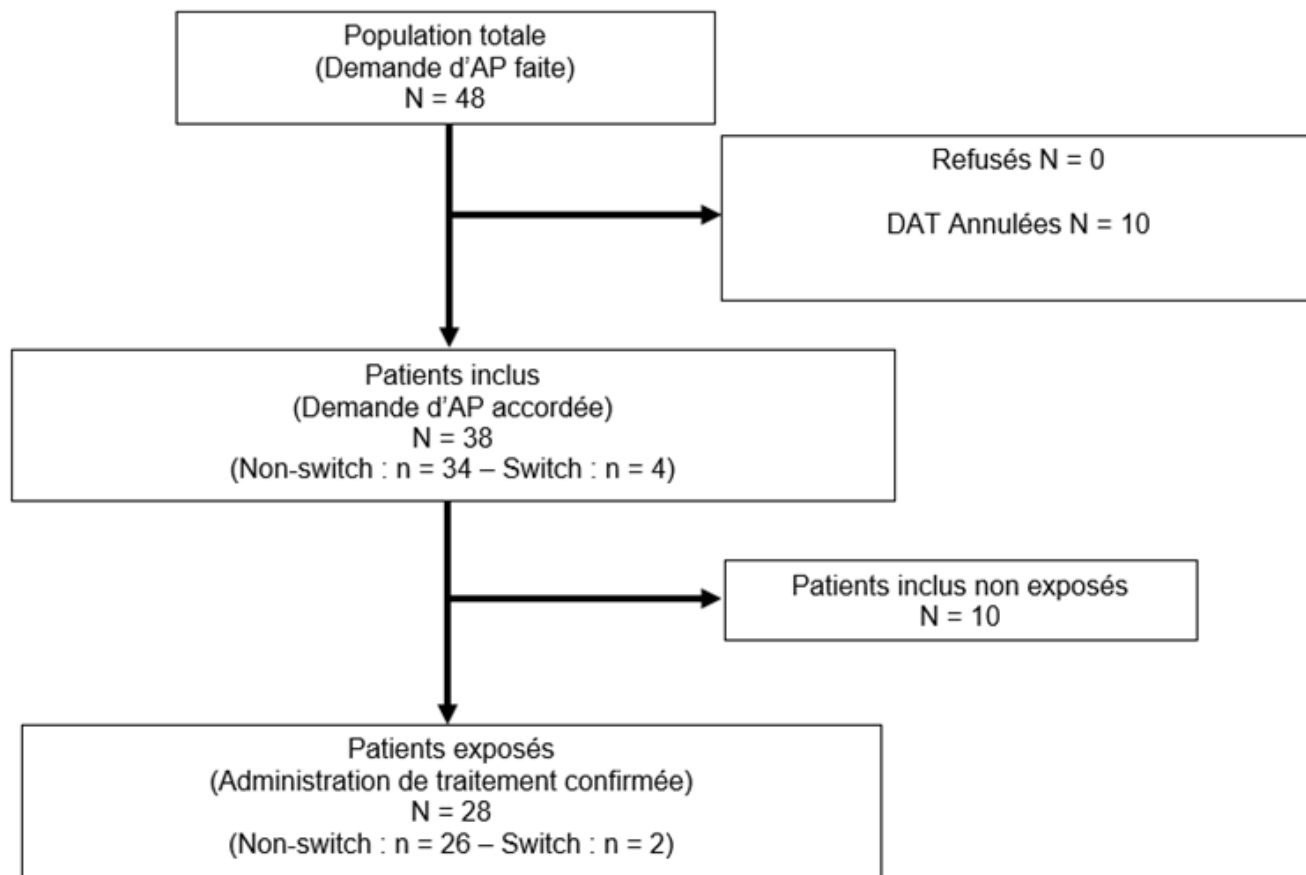
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP	Accès Précoce
CHG	Centre Hospitalier Général
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CMT	Cancer Médullaire de la Thyroïde
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
PSA	Prostate-specific antigen
PT	Preferred Term
PUT-RD	Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données
Q1	1er quartile
Q3	3e quartile
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SOC	System Organ Class

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 couverte par le rapport

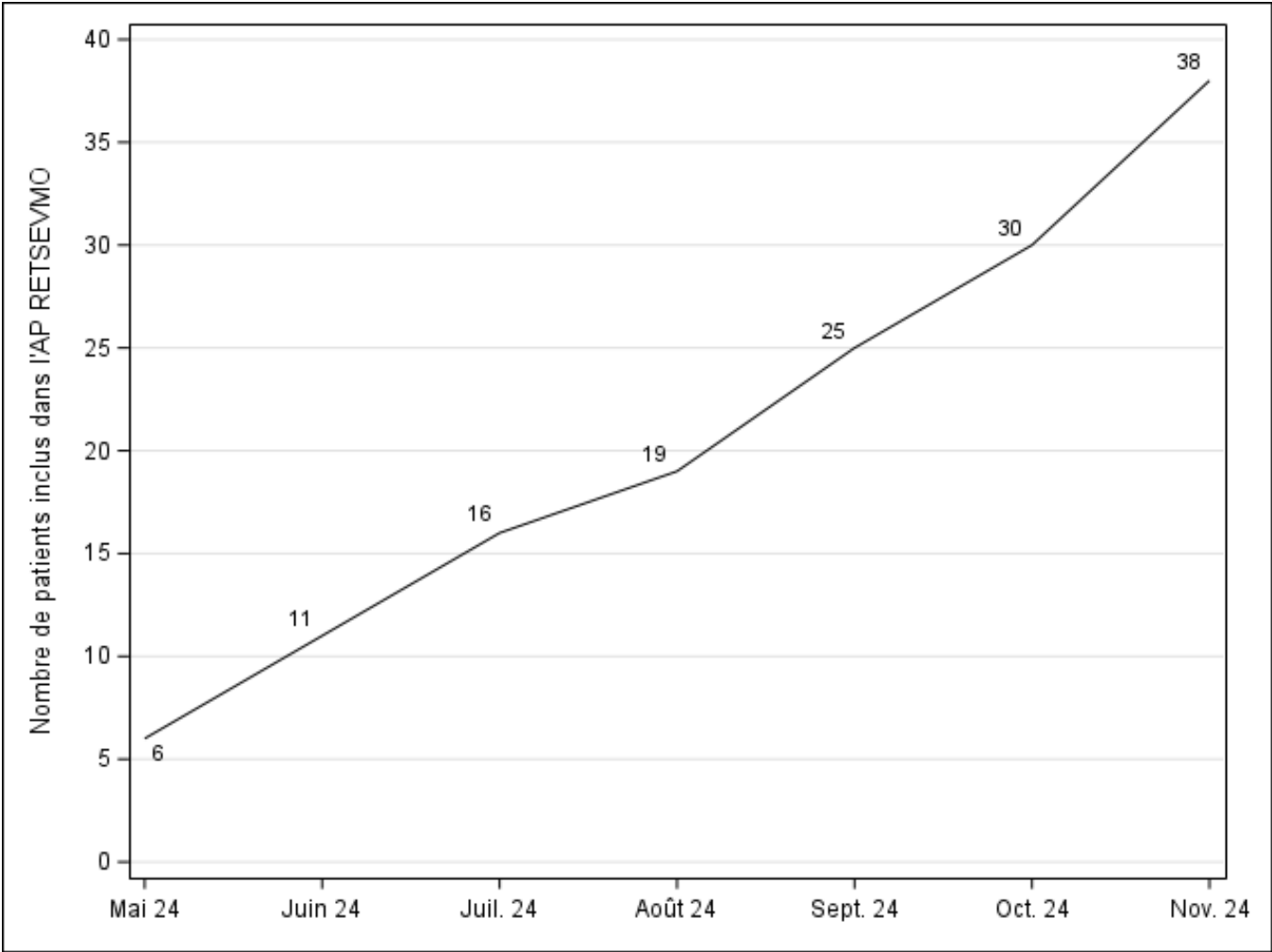


Patients non-switch : patients naïfs au selpercatinib à l'inclusion dans l'AP

Patients switch : patients issus d'un accès compassionnel ou d'une autre situation

DAT : Demande d'accès au traitement

Figure 2 : Inclusions mensuelles en effectifs cumulés dans l'AP RETSEVMO (selpercatinib) du 22/05/2024 au 20/11/2024



Parmi les 38 patients inclus dans l'AP, 4 patients sont issus d'un accès compassionnel ou d'une autre situation et 34 étaient naïfs de selpercatinib à l'inclusion (patients non-switch).

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

	Patients exposés au cours de la période N = 28	
	Nombre de données renseignées	% de données manquantes
Date de naissance	28	0 %
Poids	28	0 %
Sexe	28	0 %
Date de diagnostic du CMT avec mutation du gène RET	28	0 %
Stade ECOG	28	0 %
Dose envisagée de selpercatinib	28	0 %
Justification en cas de prescription non conforme à la dose recommandée	2*	0 %
Date prévue de début de traitement par selpercatinib	28	0 %
Remplit les critères d'éligibilité	28	0 %
Date de la demande	28	0 %
Date de l'arrêt définitif en cas d'arrêt définitif	2**	0 %
Posologie à l'arrêt du traitement en cas d'arrêt définitif	2**	0 %
Raison de l'arrêt de traitement en cas d'arrêt définitif	2**	0 %
Date de décès en cas de décès	2**	0 %
Raison de décès en cas de décès	2**	0 %
Durée de suivi sous traitement dans le cadre de l'AP, mois***		
Moyenne ± ET	5,3 ± 1,9	
Médiane	5,6	
Q1 ; Q3	3,6 ; 6,9	
Min ; Max	1,5 ; 7,8	
Manquant	0	

* Ces données concernent uniquement les patients pour lesquels la prescription est non conforme, ici n=2.

** Ces données concernent uniquement les patients exposés qui ont une fiche d'arrêt définitif de traitement, ici n=2.

*** Durée de suivi (mois) = (Date de fin de traitement dans le cadre de l'AP (date du gel de base ou date de l'arrêt définitif ou date du décès) - date de validation de la demande d'accès précoce) / (365.25/12). Pour les patients encore sous traitement au moment du gel de base du 13/01/2025, la date de gel de base a été utilisée pour le calcul

2.1.2. Caractéristiques générales des patients inclus

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients inclus

	Patients inclus N = 38
Age, ans	
Moyenne $\pm$ ET	56,9 $\pm$ 14,7
Médiane	56,5
Q1 ; Q3	49,0 ; 66,0
Min ; Max	24 ; 87
Données manquantes	0
Age, en classes	
≥ 18 ans	38 (100 %)
Sexe, n (%)	
Hommes	21 (55,3 %)
Femmes	17 (44,7 %)
Poids, kg	
Moyenne $\pm$ ET	70,6 $\pm$ 15,1
Médiane	70,0
Q1 ; Q3	63,0 ; 80,0
Min ; Max	43 ; 107
Données manquantes	0

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

	Patients inclus N = 38
Statut ECOG à la demande d'accès	
0	23 (60,5 %)
1	15 (39,5 %)
≥2	0 (0%)
Ancienneté du diagnostic, mois*	
N	38
Moyenne ± ET	63,7 ± 103,8
Médiane	20,7
Q1 ; Q3	3,7 ; 72,4
Min. ; Max.	0 ; 438,5
Données manquantes	0
Ancienneté du diagnostic, années*	
N	38
Moyenne ± ET	5,3 ± 8,7
Médiane	1,75
Q1 ; Q3	0,3 ; 6,0
Min. ; Max.	0 ; 36,5
Données manquantes	0

* Pour certains patients dont la date de diagnostic est lointaine, il semblerait que ce soit la date de diagnostic de CMT au stade avancé sans la mutation du gène RET. La recherche de la mutation du gène RET ne faisait pas partie de la pratique courante.

2.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Tableau 4 : Caractéristiques des prescripteurs

	Prescripteurs N = 28
Spécialités des prescripteurs, n (%)	
Oncologie	20 (71,4 %)
Endocrinologie	5 (17,9 %)
Endocrinologie ; Cancérologie	1 (3,6 %)
Médecine interne + Cancérologie	1 (3,6 %)
Pathologie thyroïdienne et tumeurs endocrines	1 (3,6 %)
Prescripteurs par zones géographiques, n (%)	
Île-de-France	8 (28,6 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	4 (14,3 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	3 (10,7 %)
Normandie	2 (7,1 %)
Grand-Est	2 (7,1 %)
Occitanie	2 (7,1 %)
Martinique	1 (3,6 %)
La Réunion	1 (3,6 %)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (3,6 %)
Hauts-de-France	1 (3,6 %)
Pays de la Loire	1 (3,6 %)
Bretagne	1 (3,6 %)
Polynésie française	1 (3,6%)
Prescripteurs par types d'établissement, n (%)	
CLCC	13 (46,4 %)
CHU	11 (39,3 %)
CHG	2 (7,1 %)
Centre Privé	2 (7,1 %)

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

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

	Patients exposés N = 28
Dose prescrite	
160 mg 2 fois / jour	24 (85,7 %)
120 mg 2 fois / jour	2 (7,1 %)
Autre dose	2 (7,1 %)

Dans le cadre de l'AP, la posologie de selpercatinib est, conformément au RCP, adaptée en fonction du poids du patient comme suit :

- < 50 kg : 120 mg deux fois par jour,
- ≥ 50 kg : 160 mg deux fois par jour.

Durant la période couverte par le rapport, tous les patients ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour, à l'exception de deux patients pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion :

- 120 mg matin 80 mg soir pour la raison « tolérance » (patient non naïf de selpercatinib à l'inclusion) ;
- 40 mg le matin et 80 mg le soir pour la raison « mucite ».

Ces deux patients, au moment de l'inclusion, avaient avec des poids supérieurs à 50 kg.

Tableau 6 : Conditions d'utilisation du médicament

	Patients exposés N = 28
Arrêt définitif de traitement	
Non	26 (92,9 %)
Oui	2 (7,1 %)
Raison de l'arrêt du traitement	
Progression de la maladie	1 (50 %)
Bilan sanguin anormal	1 (50 %)
Posologie à l'arrêt du traitement	
160 mg 2 fois / jour	2 (100 %)
Réduction de dose à l'arrêt du traitement	
Non	2 (100 %)
Oui	0
Traitement ultérieur initié après l'arrêt du traitement	
Non	2 (100 %)
Oui	0

Durant la période couverte par le rapport, une fiche d'arrêt a été reçue pour deux patients exposés (7,1%).

L'arrêt du traitement était lié à :

- la progression de la maladie pour un patient ;
- un bilan sanguin anormal pour un patient.

Pour les deux patients, la posologie à l'arrêt du traitement était de 160 mg deux fois par jour et aucun n'a eu de réduction de dose du selpercatinib avant l'arrêt du traitement.

2.3. Données d'efficacité chez les patients exposés

Les mesures d'efficacité initialement prévues comportaient une analyse de la durée de traitement (courbe de KM et table de survie) et une analyse de la survie globale (courbe de KM et table de survie). Ces analyses n'ont pas pu être réalisées car une fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été reçue que pour 2 patients.

2.4. Données de qualité de vie

Sans objet.

2.5. Données nationales de pharmacovigilance

2.5.1. Données collectées sur la période concernée par le rapport

■ Effets indésirables/situations particulières

Tableau 7 : Résumé des cas de pharmacovigilance, données nationales (cas AP)

	N
Nombre de patients ayant présenté au moins un effet indésirable ou situation particulière	4
Nombre de cas	4
Nombre de cas graves	2
Nombre de cas d'évolution fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital	0
Nombre total d'effets indésirables rapportés	6 (1 attendu et 5 inattendus)
Nombre total de situations particulières rapportées	0

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

SOC	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non-graves		Nombre total d'EI	
MedDRA PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections cardiaques				1		1
Syndrome du QT long				1		1
Affections hématologiques et du système lymphatique	1				1	
Thrombopénie	1				1	
Affections hépatobiliaires				1		1
Cytolyse hépatique				1		1
Investigations		1		2		3
Calcitonine diminuée				1		1
Enzyme de conversion de l'angiotensine diminué				1		1
PSA augmenté		1				1
TOTAL	1	1	0	4	1	5

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

Sur les 6 effets indésirables rapportés, 3 effets indésirables survenus chez un même patient ont conduit à un **arrêt définitif du traitement** (calcitonine diminuée, enzyme de conversion de l'angiotensine diminuée, cytolyse hépatique).

En ce qui concerne les 3 autres effets indésirables, l'action prise vis-à-vis du selpercatinib était inconnue pour 2 d'entre eux et aucune modification n'a été prise vis-à-vis du selpercatinib pour le dernier.

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

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

- **Situations particulières avec ou sans EI**

Aucune situation particulière incluant les cas de grossesse et les expositions pendant l'allaitement n'a rapportée au cours de la période du rapport.

2.5.2. Données cumulées

S'agissant du premier rapport, cette partie n'est pas applicable.

3. Conclusion

Le présent rapport est le premier de l'Accès Précoce (AP) et le rapport final. Il couvre la période du 22 mai 2024 au 03 décembre 2024.

Durant la période couverte par le rapport, 48 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 38 patients ont été inclus et 28 ont été exposés¹ au traitement. Parmi les 38 patients inclus dans l'AP, 4 patients sont issus d'un accès compassionnel ou d'une autre situation et 34 étaient naïfs de selpercatinib à l'inclusion (patients non-switch). Aucune demande d'accès au traitement a été refusée.

Concernant les prescripteurs, 28 médecins ont inclus au moins un patient. Ces médecins exerçaient principalement :

- En CLCC (46,4 %) et en CHU (39,3 %) ;
- Dans les services d'oncologie (71,4 %) et d'endocrinologie (17,9 %) ;
- En Île-de-France (28,6 %).

Tous les patients inclus dans l'AP répondaient aux critères d'éligibilité de l'AP tels que définis dans le PUT-RD (protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données). Les données cliniques d'efficacité et de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) dans « *le traitement 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* » repose sur l'étude de phase I/II LIBRETTO-001 et l'étude de phase III LIBRETTO-531 :

- L'âge médian dans l'AP (56,5 ans) était comparable à l'âge médian des deux populations des études LIBRETTO-001 (55,2 ans) et LIBRETTO-531 (56 ans) ;
 - Les trois populations étaient essentiellement masculines (55,3 % dans l'AP, 61,2 % dans LIBRETTO-001 et 59,6 % dans LIBRETTO-531) ;
 - Pour les deux populations des études, la majorité des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1 (96,6 % dans LIBRETTO-001 et 99,5 % dans LIBRETTO-531) ce qui est comparable à la population de l'AP qui avait pour la totalité un score ECOG de 0 ou 1.

Durant la période couverte par le rapport, tous les patients ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour, à l'exception de deux patients pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion :

- 120 mg matin 80 mg soir pour la raison « tolérance » (patient non naïf de selpercatinib à l'inclusion) ;
- 40 mg le matin et 80 mg le soir pour la raison « mucite ».

Ces deux patients, au moment de l'inclusion, avaient avec des poids supérieurs à 50 kg.

- Concernant les données d'efficacité, les mesures d'efficacité initialement prévues comportaient une analyse de la durée de traitement et une analyse de la survie globale. Ces analyses n'ont pas pu être réalisées car une fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été reçue que pour 2 patients.

Concernant la complétion des fiches du PUT-RD, **aucune donnée manquante** n'a été rapportée chez les patients exposés, la méthodologie pour le recueil des données semble donc pertinente au regard de la qualité des données collectées. En effet, plusieurs mesures ont été mises en place afin d'assurer un recueil de qualité :

¹ Les patients exposés ont été définis comme les patients pour lesquels au moins 2 bons de commandes ont été réceptionnés.

- Mise à disposition d'une plateforme en ligne pour la saisie des données ;
- Echange avec les centres pour les accompagner dans le remplissage des données ;
- Rappel des centres par mail en cas de demandes d'accès au traitement ou de fiches d'arrêt définitif de traitement incomplètes.

Concernant les données de sécurité, sur la période couverte par le rapport, 4 cas de pharmacovigilance ont été rapportés au cours de l'AP comprenant 6 effets indésirables. Parmi ces 4 cas, 2 cas ont été considérés comme graves. Parmi les 6 effets indésirables, 2 ont été considérés comme graves, 4 comme non-graves et 5 étaient considérés comme inattendus selon le document réglementaire de référence du selpercatinib. Ces 6 EI concernaient les SOC suivants :

- SOC « affections cardiaques » ;
- SOC « affections hématologiques et du système lymphatique » ;
- SOC « affections hépatobiliaires » ;
- SOC « investigations ».

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours de la période couverte par ce rapport. Ces données ne modifient pas la balance bénéfice/risque du selpercatinib déjà établie et qui reste favorable dans le traitement 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.