
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [RETSEVMO - selpercatinib]

CBNPC 1L

Rapport n° 1 et final Période du 04/04/2024 au 03/12/2024

1. Introduction

Le 21/03/2024, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament RETSEVMO, selpercatinib, gélules de 40 mg et 80 mg, dans l'indication : « En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET uniquement en première ligne de traitement ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 04/04/2024. Le premier patient a été inclus le 08/04/2024.

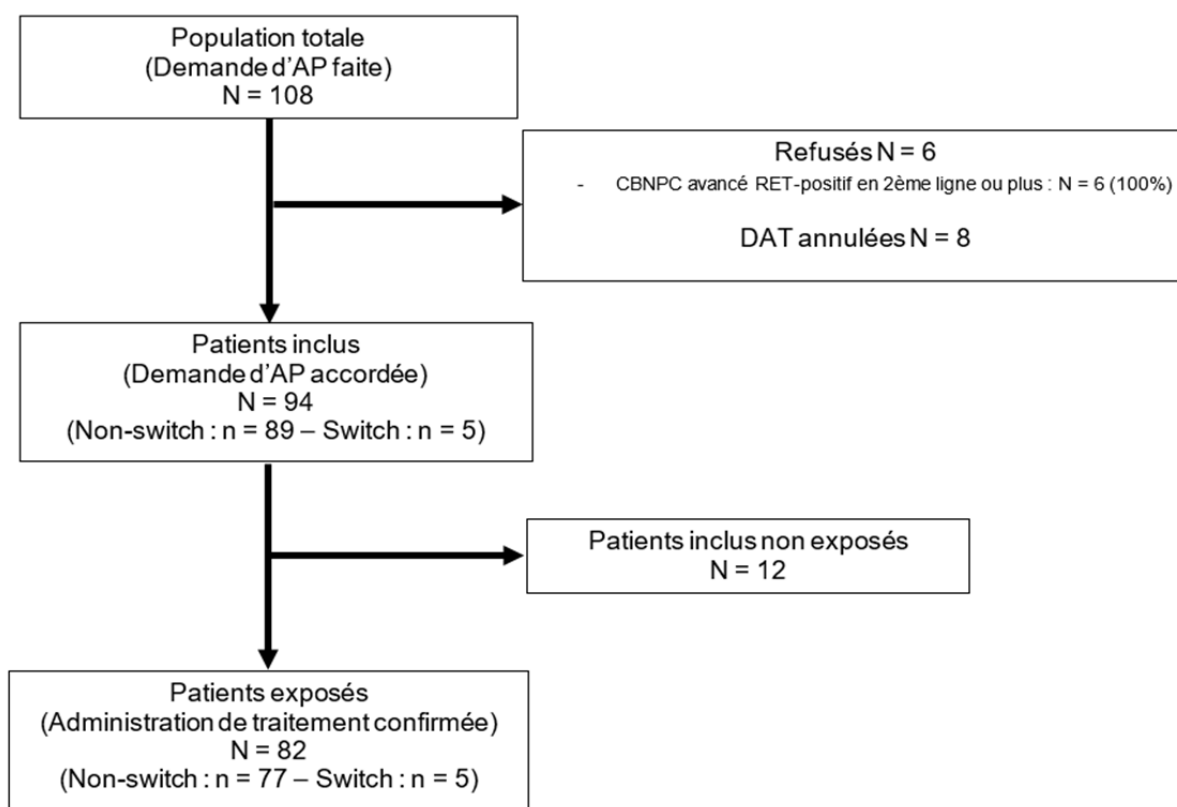
Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 21/06/2022 dans l'indication de l'AAP.

2. Données recueillies

2.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

2.1.1. Suivi des patients

Figure 1 : Flow-chart des patients de l'accès précoce (AP)



Patients switch : patients issus d'un accès compassionnel ou d'une autre situation
Patients non-switch : patients naïfs au selpercatinib à l'inclusion dans l'AP
DAT : Demande d'accès au traitement.

Le PUT-RD validé par la HAS ne prévoyait qu'une collecte de données via une fiche d'accès au traitement, à compléter par le centre. La date d'initiation du selpercatinib dans le cadre de l'AP ne pouvant être recueillie via cette fiche d'accès au traitement, les patients exposés ont été définis comme les patients ayant eu au moins deux bons de commande successifs. La différence entre les 94 patients inclus et les 82 patients exposés s'explique par le fait que 12 patients ont été inclus en novembre 2024 et n'ont pas atteint la deuxième commande à la date de fin d'AP (soit au 03 décembre 2024). Ainsi, 12 patients inclus n'ont pas été considérés comme exposés.

Figure 2 : Inclusions mensuelles en effectifs cumulés dans l'AP RETSEVMO (selpercatinib) du 08/04/2024 au 03/12/2024 (patients inclus)

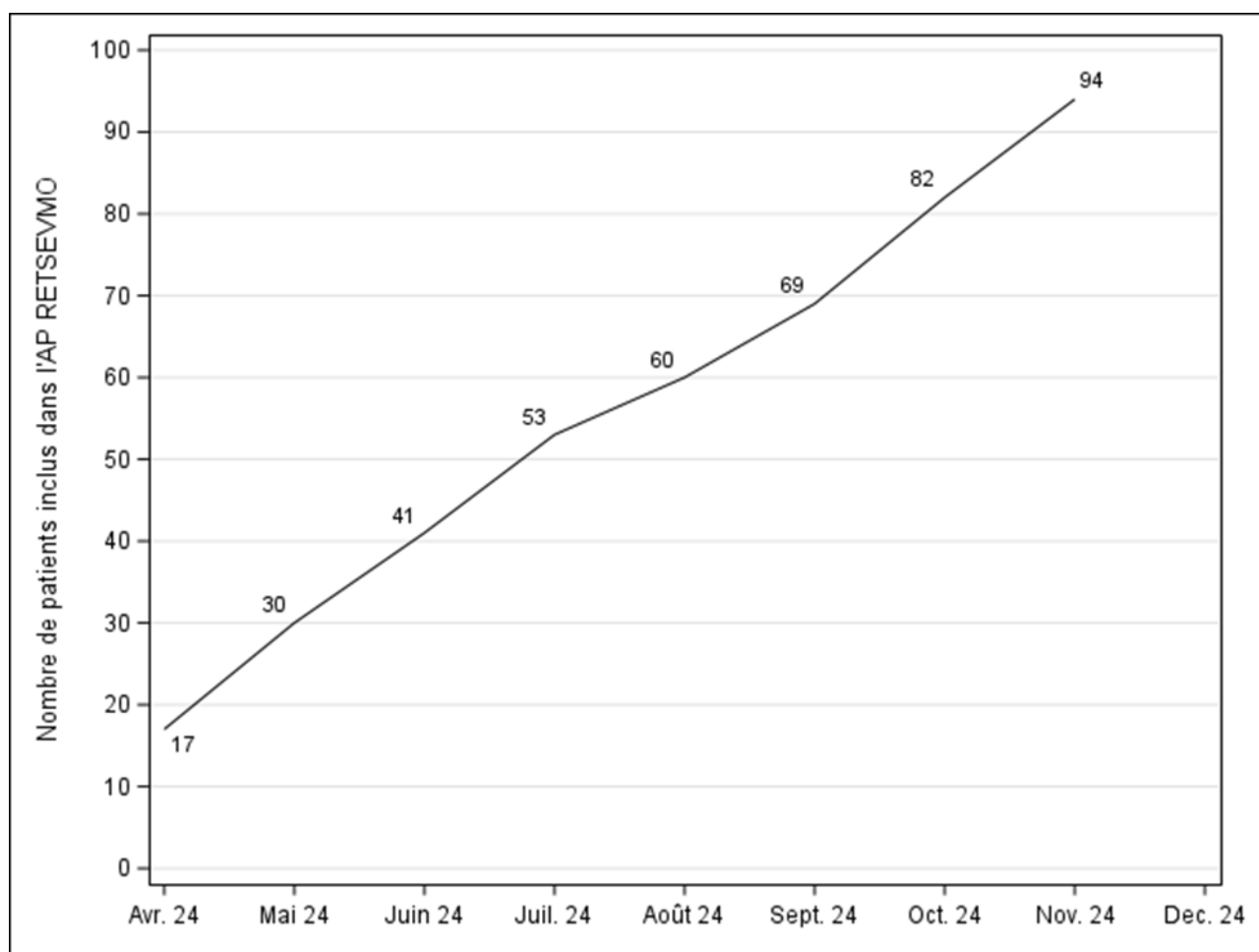


Tableau 1: Données manquantes par variable parmi les patients exposés

	Patients exposés N=82	
	Nombre de données renseignées	% de données manquantes
Date de naissance	82	0,0 %
Sexe	82	0,0 %
Patient déjà traité dans le cadre d'autres modalités d'accès (accès compassionnel ou autre situation)	82	0,0 %
Date du diagnostic du CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET	82	0,0 %
Stade ECOG (à la date de demande d'accès au traitement)	82	0,0 %
Nombre de lignes antérieures de traitement systémique pour la maladie avancée*	82	0,0 %
Dose envisagée par selpercatinib	82	0,0 %
Justification en cas de prescription non conforme (3 patients avec prescription non conforme)	3	0,0 %
Date prévue de début de traitement par selpercatinib	82	0,0 %
Remplit les critères d'éligibilité	82	0,0 %

*Seuls les patients 1^{ère} ligne étaient éligibles

2.1.2. Caractéristiques générales des patients

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients inclus

Patients inclus N = 94	
Age, années	
Moyenne ± ET	64,7 ± 13,4
Médiane	66,5
Q1 ; Q3	57,0 ; 74,0
Min - Max	33 - 94
Données manquantes	0
Sexe, n (%)	
Femmes	56 (59,6 %)
Hommes	38 (40,4 %)
Données manquantes	0

2.1.3. Caractéristiques de la maladie

Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus

	Patients inclus N = 94
Statut ECOG à la demande d'accès	
0	36 (38,3 %)
1	52 (55,3 %)
>=2	6 (6,4 %)
Données manquantes	0
Ancienneté du diagnostic, mois	
N	94
Moyenne ± ET	7,4 ± 16,0
Médiane	1,1
Q1 ; Q3	0,5 ; 6,1
Min - Max	0 - 96
Données manquantes	0
Nombre de lignes antérieures de traitement systémique, n (%)	
0	94 (100 %)

2.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Tableau 4 : Caractéristiques des prescripteurs

	Prescripteurs N = 77
Spécialités des prescripteurs, n (%)	
Pneumologue	40 (51,9 %)
Oncologue	37 (48,1 %)
Données manquantes	0
Prescripteurs par zones géographiques, n (%)	
Île-de-France	18 (23,4 %)
Auvergne-Rhône-Alpes	14 (18,2 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8 (10,4 %)
Pays de la Loire	7 (9,1 %)
Occitanie	6 (7,8 %)
Normandie	5 (6,5 %)
Bourgogne-Franche-Comté	4 (5,2 %)
Grand-Est	4 (5,2 %)
Bretagne	3 (3,9 %)
Nouvelle-Aquitaine	3 (3,9 %)
Hauts-de-France	2 (2,6 %)
Martinique	1 (1,3 %)
La Réunion	1 (1,3 %)
Centre-Val de Loire	1 (1,3 %)
Données manquantes	0
Prescripteurs par types d'établissement, n (%)	
CHU	35 (45,5 %)
CHG	16 (20,8 %)
Centre Privé	16 (20,8 %)
CLCC	9 (11,7 %)
Hôpital d'instruction des armées	1 (1,3 %)
Données manquantes	0

2.2. Conditions d'utilisation du médicament

Tableau 5 : Conditions d'utilisation du médicament

	Patients exposés N = 82
Dose envisagée, n (%)	
160 mg 2 fois / jour	71 (86,6 %)
120 mg 2 fois / jour	8 (9,8 %)
80 mg 2 fois / jour	3 (3,7 %)
	Raison : - toxicité hépatique (1) - toxicité non précisée (1) - clairance à la créatinine à 20 ml/min (1)
Données manquantes	0

2.3. Données d'efficacité

Sans objet dans la mesure où seule une fiche de demande d'accès était à compléter par le centre (pas de fiche de suivi et pas de fiche d'arrêt dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD)).

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.

Tableau 6 : Résumé des cas de pharmacovigilance, données nationales

	N
Nombre de cas, n	12
Nombre de cas graves, n	4
Nombre de cas d'évolution fatale	0
Nombre total d'effets indésirables rapportés	16

Tableau 7 : Détail des effets indésirables par système d'organe, données nationales

SOC MedDRA PT	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non-graves		Nombre total d'EI	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Affections gastro-intestinales			2		2	
Ascite			1		1	
Diarrhée			1		1	
Affections hématologiques et du système lymphatique	1		1		2	
Thrombopénie	1		1		2	
Affections hépatobiliaires	1	2			1	2
Atteinte du foie mixte		1				1
Cytolyse hépatique	1				1	
Hépatite		1				1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				1		1
Arthralgie				1		1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				1		1
Altération de la couleur de l'expectoration				1		1
Affections vasculaires			3		3	
Hypertension			3		3	
Investigations			2		2	
Pression artérielle augmentée			1		1	
Transaminases augmentées			1		1	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			1		1	
Diminution de l'appétit			1		1	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			1		1	
Fatigue			1		1	
TOTAL	2	2	10	2	12	4

- Effets indésirables ayant entraîné une modification/ interruption/arrêt du traitement
 - **Diminution de la posologie avec ou sans interruption du traitement** : 5 cas correspondant à 11 EI
 - 1 cas d'hypertension.
 - 1 cas de diarrhées, de pression artérielle augmentée, d'arthralgies et de fatigue.
 - 1 cas de thrombopénie et d'anémie.
 - 1 cas de transaminases augmentées.
 - 1 cas d'anorexie et de somnolence.
 - **Arrêt de traitement** : 4 cas correspondant à 5 EI
 - 1 cas d'atteinte du foie mixte.
 - 1 cas de cytolysé hépatique et d'hypertension.
 - 1 cas d'hépatite.
 - 1 cas de thrombocytopénie.
 - Pour les autres cas, l'action prise vis-à-vis du traitement n'a pas été rapportée.
- Situations particulières : 2 cas associés à des EI :
 - Administration de dose incomplète, via un tube nasogastrique, chez une patiente présentant une dysphagie quasi-totale du fait d'une compression œsophagienne dans un contexte d'adénopathie thoracique.
 - Acte de suivi médicamenteux (surveillance de la fonction hépatique) non pratiqué.
- Actions mises en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité mondiales disponibles par ailleurs : durant la période couverte par le 8^{ème} et dernier PSUR (Periodic Safety Update Report du 09/05/2024 au 08/11/2024), la dysfonction érectile a été identifiée comme un nouvel effet indésirable chez les patients masculins atteints de cancer médullaire de la thyroïde avec mutation RET et a été ajouté comme effet indésirable très fréquent dans la section des effets indésirables du selpercatinib. Le profil de tolérance issu de la notification spontanée post-commercialisation est comparable à celui observé au cours des essais cliniques avec principalement des effets indésirables non-grave et le rapport bénéfice risque du selpercatinib reste favorable et inchangé.

3. Conclusion

La période couverte par ce rapport final s'étend du 04 avril 2024 au 03 décembre 2024 et équivaut à la période cumulée dans la mesure où il s'agit du seul rapport de synthèse de l'AP.

Au cours de l'AP, 108 demandes d'accès au traitement ont été reçues, 94 patients ont été inclus (89 patients non-switch naïfs au selpercatinib et 5 patients switch) et 82 patients ont été exposés au traitement (77 patients non-switch et 5 patients switch). Le PUT-RD validé par la HAS ne permettait pas un recueil de la date d'initiation du traitement ainsi, les patients exposés ont été définis comme les patients ayant eu au moins deux bons de commande successifs. La différence entre les 94 patients inclus et les 82 patients exposés s'explique par le fait que 12 patients ont été inclus en novembre 2024 et n'ont pas atteint la deuxième commande à la date de fin d'AP (soit au 03 décembre 2024). Ainsi, 12 patients inclus n'ont pas été considérés comme exposés.

Tous les patients inclus dans l'AP répondaient aux critères d'éligibilité tels que définis par le PUT-RD et tous les patients exposés ont été traités à la posologie de 120 mg ou 160 mg deux fois par jour, à l'exception de 3 patients pour lesquels la dose a été adaptée à l'inclusion :

- du fait d'une toxicité (2 patients : un pour toxicité hépatique et un pour toxicité non précisée),
- du fait d'une clairance à la créatinine à 20 ml/min (1 patient).

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 :

- mise à disposition d'une plateforme en ligne pour la saisie des données,
- échange avec les centres grâce à une ligne téléphonique verte pour les accompagner dans le remplissage des données,
- rappel des centres par mail en cas de demandes d'accès au traitement incomplètes.

Concernant les données de sécurité, sur la période couverte par le rapport, 12 cas survenus au cours de l'AP ont été rapportés dont 4 cas graves (aucun cas d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital). Ces 12 cas incluaient 16 EI et 2 situations particulières (administration de dose incomplète et acte de suivi médicamenteux hépatique non pratiqué). Sur les 16 EI rapportés :

- 3/4 des EI étaient non graves (12 EI) avec majoritairement des d'EI attendus (10 EI) et seulement 2 EI inattendus (Arthralgie et Altération de la couleur de l'expectoration).
- 1/4 des EI était grave (4 EI) avec 2 EI attendus (thrombopénie et cytolysé hépatique) et 2 inattendus (atteinte du foie mixte et hépatite).

Les SOC les plus représentés correspondent aux :

- SOC **Affections hépatobiliaires** (3 EI soit 18,8 % des EI) avec 3 EI graves, 2 inattendus (atteinte du foie mixte et hépatite) et 1 attendu (cytolysé hépatique) ;
- SOC **Affections vasculaires** (3 EI soit 18,8 % des EI) avec 3 EI non-graves attendus (3 hypertensions).

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours de l'AP.

Ces données ne modifient pas la balance bénéfice/risque du selpercatinib qui reste favorable en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET.