

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****selpercatinib  
RETSEVMO 40 mg et 80 mg,  
gélule  
Primo-inscription**

Adopté par la Commission de la transparence le 12 juin 2024

- Cancer de la thyroïde
- Adulte et Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis****Avis favorable au remboursement dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus 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 »**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Dans l'indication de 2<sup>e</sup> ligne et plus, l'utilisation de RETSEVMO (selpercatinib) est une alternative chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET.</p> <p>Il est à noter que compte tenu de l'AMM et l'avis favorable au remboursement octroyé par la Commission pour ce même produit RETSEVMO (selpercatinib), dès la 1<sup>ère</sup> ligne<sup>1</sup> depuis avril 2024 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, sa place dans la stratégie thérapeutique et l'utilisation de RETSEVMO (selpercatinib) en 2<sup>e</sup> ligne de traitement devrait être marginale.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>En 2e ligne et plus : le SMR est faible.</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Pas de progrès dans la prise en charge.</b> En 2 <sup>e</sup> ligne de traitement et plus, compte tenu : <ul style="list-style-type: none"><li>– de données actualisées en 2<sup>e</sup> ligne et plus issues de l'étude LIBRETTO-001, étude de phase I/II non comparative avec un critère intermédiaire (taux de réponse) comme critère de jugement ;</li><li>– de données comparatives rétrospectives issues de l'étude RECALIB-RET avec un groupe contrôle externe (comparaison indirecte) comportant des</li></ul>

<sup>1</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg, \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

	<p>limites méthodologiques importantes ne permettant pas d'établir la place du selpercatinib comparativement aux alternatives utilisées en routine ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de données comparatives issues d'une étude de phase III dans une ligne différente de celle concernée (étude LIBRETTO-531 en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement) ;</li> <li>– du nombre très limité de données chez l'adolescent à partir de 12 ans dans le CMT ;</li> <li>– des événements indésirables fréquents avec notamment une augmentation des transaminases (ASAT, 36,4% et ALAT, 33,0%), un allongement de l'intervalle QT (22,5%) et une hypertension artérielle (46,3%) ;</li> </ul> <p>la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avancé avec une mutation du gène RET en 2<sup>e</sup> ligne et plus.</p>
<b>Population cible</b>	<p><b>La population cible est estimée entre 30 et 65 patients par an (adultes et adolescents à partir de 12 ans).</b></p> <p>Il est à noter que compte tenu de l'utilisation de RETSEVMO (selpercatinib) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez ces patients<sup>2</sup>, la population cible des patients en 2<sup>e</sup> ligne est amenée à diminuer et son utilisation devrait devenir marginale.</p>
<b>Demande de données</b>	<p>La Commission de la transparence souhaite être destinataire des conclusions émises dans le cadre du suivi de l'AMM conditionnelle, dans l'indication considérée. La Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament en fonction de ces conclusions.</p>
<b>Recommandations particulières</b>	<p>La Commission de la transparence regrette particulièrement l'absence de données issues d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CMT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO (selpercatinib) en France décrivant les caractéristiques et les antécédents de traitement, l'évolution clinique, et le profil de tolérance de cette spécialité. La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence (registre TUTHYREF).</p>

<sup>2</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg, \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis conditionnel du 2 juin 2021)	10
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité	10
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques	15
3.3.2 Données de tolérance issues des PSUR	18
3.3.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques	18
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	19
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Juin 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p><b>La présente demande concerne uniquement la 2<sup>e</sup> ligne et plus</b> pour laquelle :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Un avis favorable au remboursement a été octroyé à RETSEVMO (selpercatinib) dans l'indication suivante de 2<sup>e</sup> 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, qui nécessitent un traitement systémique <b>après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib</b> » avec un SMR « faible » et une « ASMR V » (avis CT conditionnel du 02 juin 2021)<sup>3</sup>.</li><li>– Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée à RETSEVMO (selpercatinib) le 19 mai 2022<sup>4</sup> et renouvelée le 17 mai 2023<sup>5</sup> dans cette même indication de 2<sup>e</sup> ligne et plus.</li></ul> <p>Suite à l'extension d'indication AMM obtenue le 2 septembre 2022 (cf. AMM) l'indication a été élargie <b>dès la 1<sup>ère</sup> ligne</b>, 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).</p> <p><b>En 1<sup>ère</sup> ligne</b>, une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée par le collège le 25 avril 2024<sup>6</sup> et la Commission a octroyé <sup>7</sup> un SMR important et une ASMR IV dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement de 1<sup>ère</sup> 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 ».</p>
Indication concernée par l'évaluation	Le libellé de l'indication sollicitée par le laboratoire est : « Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement de 2e ligne et plus des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT avancé, présentant une mutation de RET (RET-positif). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	selpercatinib (L01EX22) <b>RETSEVMO 40 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 353 6 2)</li></ul> <b>RETSEVMO 80 mg, gélule</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 354 0 9)</li></ul>
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)

<sup>3</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)

<sup>4</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/retsevmo-ap73-decision_et_avis_ct.pdf)

<sup>5</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/retsevmo_decision_et_avisct_renouvellement_ap195.pdf)

<sup>6</sup> 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. [Microsoft Word - DC2024\\_0114\\_SEM AUTORISATION AP RETSEVMO AP351\\_CD 20240425\\_VD \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/microsoft_word_-_dc2024_0114_sem_autorisation_ap_retsevmo_ap351_cd_20240425_vd_has-sante.fr)

<sup>7</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg, \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/retsevmo_40_mg_et_80_mg_has-sante.fr)

	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)								
<b>Laboratoire</b>	LILLY FRANCE (Exploitant)								
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>AMM initiale : 11/02/2021 (procédure centralisée)</p> <p>« 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> »</p> <p>AMM conditionnelle</p> <p>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 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Description</th> <th>Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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.</td> <td>31 décembre 2023</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>31 décembre 2024</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>30 septembre 2025</td> </tr> </tbody> </table> <p>Extension d'indication : 02/09/2022 (procédure centralisée) : 1<sup>ère</sup> ligne CMT avec mutation du RET</p> <p>L'AMM est associé à un PGR.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique : oui</p>	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
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								
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> <li>– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul>								
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>« <i>Test de détection du gène RET</i></p> <p>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.</p> <p><i>Posologie</i></p> <p>La dose recommandée de Retsevmo sur la base du poids corporel est :</p>								

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– moins de 50 kg : 120 mg deux fois par jour.</li> <li>– 50 kg ou plus : 160 mg deux fois par jour [...] »</li> </ul> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase RET ( <i>rearranged during transfection</i> , réarrangé pendant la transfection)
<b>Information au niveau international</b>	<p>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.</p> <p>Dans l'Union Européenne, le laboratoire indique une prise en charge dans l'indication AMM (dès la 1<sup>ère</sup> ligne) en Allemagne et en Espagne.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>RETSEVMO (selpercatinib) est également indiqué dans le CBNPC et le cancer de la thyroïde avec fusion du gène RET (adultes).</p> <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>La CT a déjà évalué RETSEVMO (selpercatinib) en 2<sup>e</sup> 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 2021<sup>8</sup>).</p> <p>Le maintien de cet avis a été conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2<sup>e</sup> ligne et plus de traitement, ainsi qu'aux résultats de l'étude de phase III en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025), dans le CMT avec une mutation du gène RET,</li> <li>– et les données du registre des patients traités en France par RETSEVMO (selpercatinib) dans le CMT avec une mutation du gène RET.</li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 29 mai 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 12 juin 2024</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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

<sup>8</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)

(NEM2), affection héréditaire rattachée à des mutations germinales du proto-oncogène RET (mutation RET)<sup>9</sup>.

Chez l'enfant, le CMT est généralement de forme familiale et fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)<sup>10</sup>.

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<sup>11,12</sup> pour permettre le diagnostic d'une forme familiale.

La HAS a rendu un avis favorable en juillet 2022<sup>13</sup> 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 postopératoire<sup>1</sup>. 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'ESMO<sup>14</sup>.

### **Épidémiologie**

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.

<sup>9</sup> Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007 : [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroïde-FRfrPro8686v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroïde-FRfrPro8686v01.pdf)

<sup>10</sup> Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. Bull Cancer 2013; 100: 780-8.

<sup>11</sup> INCa. Recommandations et référentiels. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique : cancer médullaire familial et néoplasie endocrinienne multiple de type 2. 2009.

<sup>12</sup> INCa : Cancer de la thyroïde. du diagnostic au suivi. Février 2020.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

## 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 moment du diagnostic :

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<sup>ère</sup> 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) ont une AMM dans l'indication de 1<sup>ère</sup> ligne du CMT, 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) dispose d'une AMM centralisée uniquement chez l'adulte. Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable.

A noter que COMETRIQ (cabozantinib) **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 du 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. ».

En avril 2024, RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu un avis favorable au remboursement dès la 1<sup>ère</sup> ligne<sup>15</sup> et la Commission a considéré que ce produit apportait une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport au vandétanib ou au cabozantinib (sans démonstration d'un gain en survie globale), dans le traitement de 1<sup>ère</sup> 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.

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 2024<sup>16</sup> et les recommandations européennes de l'ESMO<sup>17</sup>.

En 2<sup>e</sup> ligne et plus, ces mêmes options thérapeutiques sont utilisées et discutées en RCP au sein de réseaux (ex : TUTHYREF)

### Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

Compte tenu du périmètre d'évaluation, les CCP de RETSEVMO (selpercatinib) sont les traitements utilisés chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, ayant une mutation du gène RET, après un traitement antérieur systémique (2<sup>ème</sup> ligne et plus).

<sup>15</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg, \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

<sup>16</sup> NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroïde carcinoma. Version 2.2024

<sup>17</sup> 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>

### → Traitements médicamenteux

Dans cette indication de 2<sup>e</sup> ligne et plus, l'utilisation du cabozantinib ou du vandétanib lorsqu'ils n'ont pas été précédemment utilisés (selon avis de RCP) est une alternative. D'autres options sont possibles tels que le lenvétatiniib ou le sunitinib utilisés en hors AMM et après discussion en RCP. L'utilisation de la chimiothérapie cytotoxique en traitement de recours est réservée aux patients qui progressent après traitement ciblé par inhibiteur de tyrosine kinase ou présentant des contre-indications à ces traitements.

### → Traitements non-médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse peut inclure différentes modalités de traitement notamment les soins de support.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Chez l'adulte et l'enfant, le besoin médical peut être considéré comme actuellement insuffisamment couvert. Il existe un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de RETSEVMO (selpercatinib) dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé avec mutation du gène RET, dans l'indication « 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, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib » avait principalement reposé sur **l'étude de phase I/II (LIBRETTO-001)** non comparative multicentrique d'escalade de dose et d'expansion réalisée chez 124 patients dont l'objectif principal était de déterminer l'efficacité et la tolérance du selpercatinib.<sup>18</sup> Cet avis avait été conditionné à l'obtention de données supplémentaires cf. ci-après 2.2.1.

Cette nouvelle demande d'inscription dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé avec mutation du gène RET dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT avancé, présentant une mutation de RET (RET-positif) repose sur des nouvelles données issues :

- d'une actualisation de données issues de **l'étude de phase I/II LIBRETTO-001** de type « basket », **001** (analyse intermédiaire avec cut-off au 13/01/2023) non comparative, multi-cohortes, incluant notamment des patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.
- l'étude de **phase III LIBRETTO-531** de supériorité (analyse intermédiaire avec cut-off au 22 mai 2023), multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1), ouverte, en groupes parallèles, comparant le selpercatinib au traitement par cabozantinib ou vandétanib (selon le choix du médecin) **dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne** des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT d'évolution progressive, avancé, présentant une mutation de RET (RET-positif).

<sup>18</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)

- l'étude comparative avec **comparaison indirecte RECALIB-RET** (analyse intermédiaire avec cut-off au 13/01/2023) chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un CMT présentant une mutation du gène RET en **2<sup>e</sup> ligne de traitement et plus** comparant l'efficacité du selpercatinib à la prise en charge usuelle de ces patients (contrôle externe).

A noter qu'aucune donnée spécifique issue d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CMT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO en France n'est disponible.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis conditionnel du 2 juin 2021)

« Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (non comparatives, avec un faible recul, sur un critère de substitution dont le pouvoir de prédiction de la guérison ou de la survie n'est pas assurée), **la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues** :

- de la comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle de ces patients, a minima versus un contrôle historique externe, dans le cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation du gène RET ; le rapport sur le contrôle externe devra être formalisé par un protocole en bonne et due forme, rappeler les arguments justifiant le recours à une telle méthode d'exception, démontrer que le choix du ou des groupes contrôles n'a pas été arbitraire et correspond à un comparateur loyal, appuyer ce choix sur une revue de littérature exhaustive avec des critères de sélection non arbitraires et une évaluation précise des risques de biais, intégrer des ajustements permettant d'écartier au mieux un biais de confusion en donnant l'assurance de l'absence de biais de confusion résiduel, analyser de façon approfondie les biais auxquels expose la comparaison externe ;
- d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CMT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO en France.

Ces données devront permettre la description notamment :

- de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement ;
- de leur évolution clinique,
- du profil de tolérance de RETSEVMO

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire de l'ensemble des données requises par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle avec un rapport annoncé pour octobre 2023 pour l'étude de phase III (LIBRETTO-431) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement dans le CBNPC avec une fusion du gène RET ; et un rapport annoncé pour février 2025 pour l'étude de phase III (LIBRETTO-531) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement dans le CMT avec une mutation du gène RET. »

### 3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

#### 3.2.2.1 Etude LIBRETTO-001 (phase I/II) en 2<sup>e</sup> ligne de traitement et plus

Il s'agissait 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) et décrite dans l'avis antérieur du 02 juin 2021<sup>19</sup>.

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

Les nouvelles données actualisées rapporte **un taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI** (critère de jugement principal), au cut-off du 13 janvier 2023, dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib de :

- 76,4% (n=42/55) IC<sub>95%</sub> [63,0 ; 86,8] dont 18,2% de réponse complète dans l'analyse PAS (Primary Analysis Set ou PAS) incluant les 55 premiers patients ;
- 77,6% (n=118/152) IC<sub>95%</sub> [70,2 ; 84,0] dont 12,5% de réponse complète Analyse IAS (Integrated Analysis Set ou IAS) incluant tous les patients.

### 3.2.2.2 Etude LIBRETTO-531 (phase III) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude dans un autre périmètre que celui évalué dans le présent avis : il s'agit de l'étude de phase III LIBRETTO-531 chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, progressif en première ligne de traitement et qui ont été examinés et décrits dans l'avis antérieur du 24 avril 2024<sup>20</sup>.

Pour rappel, cette étude est une étude 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 291 patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, progressif non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase et présentant une mutation de RET (RET-positif) :

- 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.

Cette étude a notamment rapporté avec un suivi médian d'environ 12 mois, lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, à la date du cut-off (22/05/2023) dans la population ITT, une **survie sans progression (SSP)** évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) non atteinte dans le groupe selpercatinib et de 16,8 mois [12,2 ; 25,1] dans le groupe cabozantinib ou vandétanib (**HR = 0,280 [IC95% : 0,165 ; 0,475], p<0,0001**).

Un gain sur la survie globale n'a pas été démontré.

### 3.2.2.3 Etude observationnelle RECALIB-RET en 2<sup>e</sup> ligne de traitement et plus

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, multicentrique, rétrospective, comparative avec un groupe contrôle externe dont l'objectif était de comparer les données de l'étude LIBRETTO-001 à celles d'une cohorte externe de données de vie réelle.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- patients atteints d'un CBNPC avancé, d'un cancer de la thyroïde (CT), d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) ou d'une autre tumeur solide présentant une altération de RET confirmée

<sup>19</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)

<sup>20</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg. \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

par un test (mutation pour le CMT et fusion pour le CBNPC, les CT et les autres tumeurs solides),

- patients ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique pour le traitement d'un cancer avancé avec une altération de RET (NSCLC, CT, MTC ou autre tumeur solide) entre juin 2013 et jusqu'à 9 mois avant la date d'extraction des données,
- patients pour lesquels les informations minimales à documenter pour l'étude (sexe, âge, date du diagnostic de la maladie avancée et informations relatives à la maladie et à l'altération de RET) étaient disponibles dans le dossier médical.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- patients âgés de moins de 18 ans au moment de l'initiation du traitement systémique pour les patients atteints de CBNPC, de TC et de tumeurs solides et âgés de moins de 12 ans pour les patients atteints de CMT conformément à l'AMM en vigueur à la date de réalisation de l'étude,
- patients ayant reçu un inhibiteur de RET (selpercatinib, pralsetinib, BOS172738 ou autre ; les inhibiteurs multikinase ne sont pas définis comme des inhibiteurs de RET) en tant que traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne dans le cadre ou en dehors d'une étude clinique,
- patients ayant participé à l'étude LIBRETTO-001.

## Traitements reçus

Les deux groupes de cette étude étaient les suivants :

- **Groupe des patients traités par selpercatinib (n=179)** : patients issus de l'étude LIBRETTO-001 (*cut-off* du 13 janvier 2023) et ayant reçu la dose de 160 mg de selpercatinib 2 fois par jour.
- **Groupe des patients non traités par selpercatinib (groupe contrôle externe [BCE]) (n=51)** : données individuelles de patients ayant reçu un des traitements utilisés dans le cadre de la prise en charge standard et issus de trois sources de données existantes :
  - base de données TUTHYREF issu du réseau multicentrique (n=28 sites) national français TUTHYREF (*REFractory THYroid TU*mors) ;
  - étude américaine incluant des patients âgés de 12 ans et plus prétraités atteints de CMT entre avril et mai 2020 et ayant reçu au moins une ligne de traitement anticancéreux systémique entre janvier 2013 et décembre 2018 ;
  - dossiers médicaux de patients éligibles de plusieurs pays européens (Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Pays-Bas et Autriche).

Les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire (*cut-off* du 13 janvier 2023).

## Méthodes

L'estimation de l'effet moyen du traitement (*average treatment effect in the treated*, ATT) chez les patients traités (selpercatinib *versus* la prise en charge standard) a été réalisée à l'aide d'un appariement 1 : 1 sans remise sur le score de propension (PSM : *propensity score matching*). Des analyses de sensibilité ont été réalisées en utilisant une méthode de pondération inverse par score de propension (*Inverse probability of treatment weighting*, IPTW) pour estimer l'effet moyen du traitement chez tous (ATE) ou chez les traités (ATT).

Le score de propension a été estimé par un modèle logistique multivarié ayant inclus l'âge, le sexe, le pays (France vs non), nombre lignes antérieures, traitement par cabozantinib/vandétanib/autres MKI/chimiothérapie, délai depuis diagnostic, durée ligne antérieure ( $\pm 8,9$  mois), meilleure réponse (progression, autre, inconnue).

## Population de l'étude

Les patients du groupe traités sont les 179 malades inclus dans LIBRETTO-001 dans la partie phase 2 et traités à la dose de 160mg 2x/jour (données au cut-off du 13 janvier 2023).

Parmi les 51 patients inclus dans le groupe contrôle externe, 30 (58,8 %) étaient issus d'une étude française. Les principales caractéristiques des patients dans le groupe contrôle externe étaient les suivantes : un âge médian de 48 ans (min : 13 ans ; max : 74 ans) dont 2 (3,9 %) des patients étaient âgés de moins de 18 ans. Il y avait une majorité d'hommes (62,7%, n=32). Le tableau ci-dessous décrit les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients inclus dans la cohorte du groupe de contrôle externe.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Etude RECALIB-RET – Groupe contrôle externe (BCE)

Variables	Ensemble de la cohorte BCE (n=51)	Sous-groupe des patients français de la cohorte BCE issus du registre TUTHYREF (n = 30)
<b>Age au diagnostic, années</b>		
Médiane	48,0	55,0
Min-Max	13,0 – 74,0	13,0 – 74,0
≤ 18 ans	2 (3,9)	2 (6,7)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Hommes	32 (62,7)	24 (80,0)
<b>Stade au diagnostic de stade avancé, n (%)</b>		
≤ III	2 (3,9)	0 (0,0)
IV	18 (35,3)	0 (0,0)
Non renseigné	31 (60,8)	30 (100,0)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>		
Médiane	3,0	3,0
Min-Max	[1,0 – 6,0]	[1,0 – 4,0]
Données manquantes	3	3
<b>Type de mutation RET, n (%)</b>		
Germinale	4 (7,8)	3 (10,0)
Somatique	32 (62,7)	27 (90,0)
Inconnu	15 (29,4)	0 (0,0)
<b>Traitements systémiques antérieurs pour la ligne de traitement index, n (%)</b>		
Cabozantinib	18 (35,3)	9 (30,0)
Vandétanib	8 (15,7)	6 (20,0)
Capécitabine, témozolomide	8 (15,7)	8 (26,7)
Dacarbazine, fluorouracile	5 (9,8)	5 (16,7)
Autre	12 (23,5)	2 (6,7)

**Au total, 38 (21%) patients issus des 179 malades du groupe traité (selpercatinib) LIBRETTO-001 ont été appariés à 38 patients du groupe contrôle externe (BCE).**

Après appariement, il persistait des différences moyennes standardisées (SMD, standardized mean difference) > 0.10 sur le pays (SMD=0,19), la durée de la dernière ligne (SMD=0,11) et la meilleure réponse (SMD=0,13).

## Critères de jugement

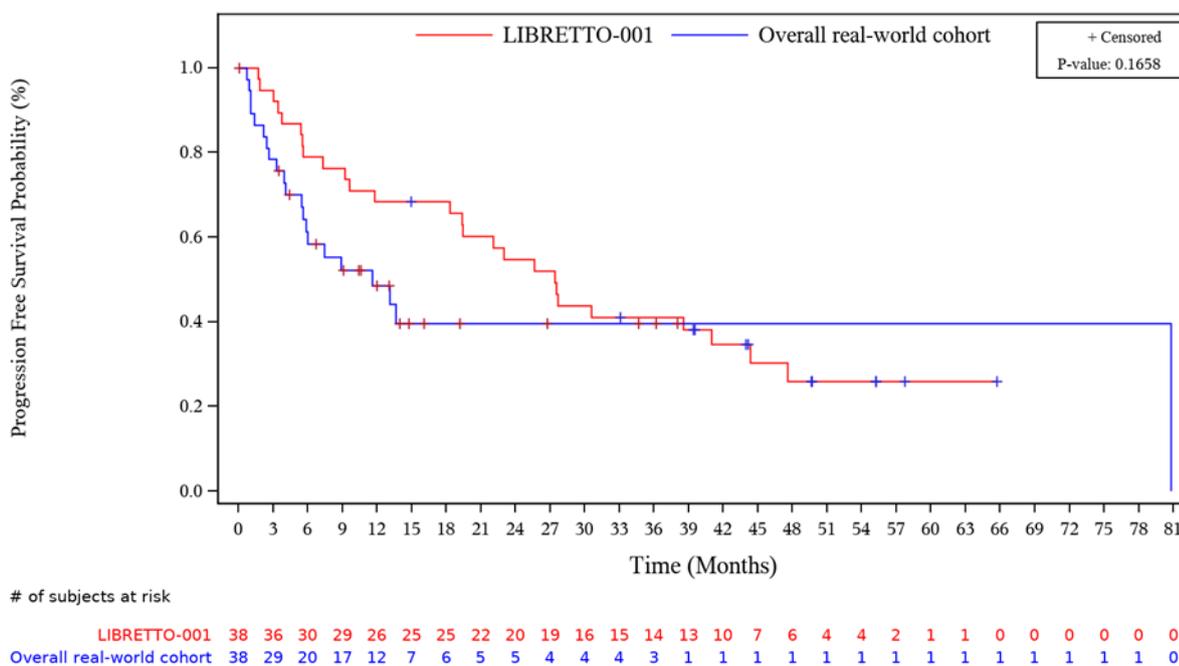
Le **critère de jugement principal** était la survie sans progression (SSP/rwSSP « PFS de vraie vie »).

Les résultats diffèrent en fonction du type d'analyse.

La SSP avant appariement était statistiquement significative entre LIBRETTO-001 et la cohorte BCE globale avec un HR=0,43 IC<sub>95%</sub> [0,24-0,77], p = 0,005.

Après appariement, la SSP médiane dans LIBRETTO-001 a été de 27,4 mois (IC<sub>95%</sub> : 18,3 - 44,3) avec une durée de suivi médiane de 49,7 mois (IC<sub>95%</sub> : 39,5-55,2) et de 11,6 mois (IC<sub>95%</sub> : 5,4 - 80,8) avec une durée médiane de suivi de 14,8 mois (IC<sub>95%</sub> : 10,6-26,7) dans la cohorte BCE avec un HR=0,59 IC<sub>95%</sub> [0,31-1,14], p = 0,116 (cf. figure ci-dessous).

**Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier montrant la SSP sur base appariée (PSM) des patients CMT avec mutation RET positive prétraités, LIBRETTO-001 vs BCE (source : figure issue du RECALIB-RET study report)**



En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, **les critères de jugement secondaires** sont considérés comme exploratoires et n'ont pas été décrits dans cet avis.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans 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) et 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 non comparatif (LIBRETTO-001) et du caractère exploratoire des analyses (sans contrôle du risque alpha) et du caractère ouvert (LIBRETTO-531) de ces études, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques

#### 3.3.1.1 Etude LIBRETTO-001 (analyse intermédiaire du 13 janvier 2023)

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) à mutation RET-positif (n=324) et avec une durée médiane d'exposition au selpercatinib de 39,9 mois [variant de 0,2 mois à 66,8 mois].

Tableau 2. Tolérance générale (population de tolérance) – Etude LIBRETTO-001 (cut-off du 13 janvier 2023)

Variables	Selpercatinib (CMT) (n=324)
au moins 1 EI, n (%)	324 (100)
au moins 1 EI de grade $\geq 3$ , n (%)	249 (76,9)
au moins 1 EIG, n (%)	167 (51,5)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	30 (9,3)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	17 (5,2)

Abbréviations : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

#### Evénement 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 artérielle (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%), l'arthralgie (31,5%), les vomissements (29,0%), l'hypocalcémie (28,4%), la toux (26,2%), la douleur dorsale (23,8%), la dyspnée (23,1%), l'allongement du QT (22,5%) et le rash (21,9%).

#### Evénements indésirables (EI) de grades 3-4

Les événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  ont été rapportés chez 76,9% (249/324) patients. Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ( $>5\%$ ) rapportés ont été : l'hypertension artérielle (21,6%), l'augmentation des ALAT (9%), l'augmentation des ASAT (7,7%), l'hyponatrémie (8,3%), la diarrhée (6,8%), la lymphopénie (8%), l'hypocalcémie (5,2%) et la pneumonie (5,2%). Les autres EIs se sont produits à une fréquence  $<5\%$ .

#### Evénements 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%), la douleur abdominale (3,1%), la septicémie (2,8%) et la diarrhée (2,5%).

## Décès

Parmi les 14 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 (analyse intermédiaire du 22 mai 2023)

A la date du cut-off pour l'analyse intermédiaire du 22 mai 2023, la durée médiane d'exposition au selpercatinib était d'environ 1 an (56,6 semaines) dans la population de tolérance (68,7 semaines dans le groupe selpercatinib et 35,5 semaines chez les patients traités par cabozantinib et 71,8 semaines chez les patients traités par vandétanib.

Le tableau ci-dessous décrit la tolérance générale chez les patients de l'étude LIBRETTO-531.

Tableau 3. Tolérance générale (population de tolérance) – Etude LIBRETTO-531

Variables	Etude LIBRETTO-531	
	Groupe selpercatinib n=193	Groupe cabozantinib/vandétanib n=98
au moins 1 EI, n (%)	186 (96,4)	96 (99,0)
au moins 1 EIG, n (%)	42 (21,8)	26 (26,8)
au moins 1 EI de grade $\geq$ 3, n (%)	102 (52,8)	74 (76,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	9 (4,7)	26 (26,8)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	4 (2,1)	2 (2,1)

Le détail de chacun des événements indésirables les plus fréquents, ou événements indésirables de grade  $\geq$  3, ou événements indésirables graves est décrit dans l'avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2024.

### 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 cutanée (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 étaient décédés sous traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement : 6 patients du groupe selpercatinib et 4 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 (n=2), une infection à COVID-19 (n=1), une acidocétose diabétique (n=1), une défaillance multiviscérale (n=1) et une mort subite (n=1).

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

## Événements indésirables d'intérêts particuliers

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4. Synthèse des EI d'intérêt particulier chez les patients atteints d'un CMT avancé avec une mutation RET– Etude LIBRETTO-531 (analyse intermédiaire du 22 mai 2023)

	Selpercatinib (n=193)	Groupe Standard* (n = 97)	Total (n=290)
<b>Augmentation des ASAT</b>			
El tous grades	46 (23,8)	37 (38,1)	83 (28,6)
El grade ≥ 3	9 (4,7)	2 (2,1)	11 (3,8)
EIG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,3)
<b>Augmentation des ALAT</b>			
El tous grades	51 (26,4)	33 (34,0)	84 (29,0)
El grade ≥ 3	20 (10,4)	2 (2,1)	22 (7,6)
EIG	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hypertension</b>			
El tous grades	83 (43,0)	40 (41,2)	123 (42,4)
El grade ≥ 3	37 (19,2)	17 (17,5)	54 (18,6)
EIG	2 (1,0)	36 (37,1)	115 (39,7)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Hypersensibilité</b>			
El tous grades	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
El grade ≥ 3	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
EIG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Allongement de l'intervalle QT</b>			
El tous grades	26 (13,5)	13 (13,4)	39 (13,4)
El grade ≥ 3	9 (4,7)	2 (2,1)	11 (3,8)
EIG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,3)

\*cabozantinib or vandétanib

### 3.3.1.3 Etude RECALIB-RET

Les données ne sont pas décrites compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude (données non exhaustives) et du fait que les patients issus du groupe traitement sont issus de l'étude LIBRETTO-001 décrit plus haut.

### 3.3.2 Données de tolérance issues des PSUR

Le laboratoire a fourni un rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR n°6) couvrant la période du 9 mai 2023 au 8 novembre 2023.

Durant la période couverte par ce PSUR, un signal concernant un risque d'épiphysiolyse fémorale dans la population pédiatrique a été clos et le document de référence sera mis à jour pour y inclure ce risque, identifié mais non catégorisé comme risque important, dans les précautions et mises en gardes ainsi que dans la liste des effets indésirables.

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 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques

Le **résumé des risques du PGR** de RETSEVMO (selpercatinib) (version 5.3, 22/01/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	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
<b>Informations manquantes</b>	Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Source : EU Risk Management Plan (Version 5.3) – Part VI Summary of the Risk Management Plan - p.60

## 3.4 Données d'utilisation

### Données issues du PUT-RD

RETSEVMO (selpercatinib) a fait l'objet de deux procédures de renouvellement d'autorisation d'accès précoce). Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 31/12/2022 au 17/01/2024, soit environ 12 mois de suivi supplémentaire par rapport à la première période de renouvellement (du 16/06/2022 au 30/12/2022), et environ 18 mois au total.

Ce rapport de synthèse est fourni en annexe.

Durant la deuxième période (du 31/12/2022 au 17 janvier 2024), 57 demandes d'accès au traitement ont été reçues, 45 ont été accordées et 43 patients ont été exposés au traitement. Durant la période cumulée du 16 juin 2022 au 17 janvier 2024, 94 demandes d'AP ont été reçues dont 73 ont été accordées. Au total, 70 patients ont débuté le traitement.

## 3.5 Modification du parcours de soins

RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin en l'absence de données permettant d'étayer une telle amélioration.

## 3.6 Programme d'études

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

### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

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 mutation RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude pivot LIBRETTO-001	31 Décembre 2023

#### 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 <b>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.</b>	ND
(PIP) LIBRETTO-121	Essai ouvert, à un seul bras, en deux phases pour évaluer la limitation de dose toxicités, dose maximale tolérée (DMT), pharmacocinétique, sécurité et activité du selpercatinib <b>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.</b>	ND

Plus d'informations pour le PIP sont disponibles sur le site de l'EMA : [EMEA-002544-PIP01-18-M01 - paediatric investigation plan | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/paediatric-investigation-plan)

### → Dans d'autres indications

#### Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LIBRETTO-431	Phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (2 : 1), ouverte, en groupes parallèles, comparant le selpercatinib par rapport à un traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) en association avec le pemetrexed et le pembrolizumab (population ITT-pembrolizumab) chez les <b>patients adultes atteints de CBNPC avancés à fusion RET-positif en 1ère ligne</b> (naïfs de traitement).	31 octobre 2023 AI disponible
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 <b>patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf d'inhibiteur de kinase et mutation RET.</b>	28 février 2025

## 4. Discussion

Au total, la demande d'inscription de RETSEVMO (selpercatinib) en **2<sup>e</sup> ligne et plus** chez des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT avancé, présentant une mutation de RET (RET-positif) repose principalement sur les résultats issus de 3 études cliniques :

- une étude **non comparative de phase I-II (LIBRETTO-001)** dans la cohorte des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde RET-positif et ayant reçu un traitement systémique antérieur (**2<sup>e</sup> ligne de traitement et plus**) avec des données actualisées chez 152 patients, dont les résultats fournis sont cohérents avec les résultats fournis lors de l'évaluation de 2021 et qui montrent un taux de réponse objectif dans l'analyse IAS de 77,6 % (n=118/152) [IC<sub>95%</sub> : 70,2 % ; 84,0 %] dont 12,5 % avec une réponse complète.
- une **étude comparative randomisée (LIBRETTO-531) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement** 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 291 patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, progressif non précédemment traités par un inhibiteur de tyrosine kinase et présentant une mutation de RET (RET-positif). RETSEVMO (selpercatinib) a démontré, dans une analyse intermédiaire prévue au protocole (*cut-off* du 22/05/2023), une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe contrôle (cabozantinib ou vandétanib, selon le choix de l'investigateur) **sur le critère de jugement principal (survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI)**: HR = 0,280 [IC<sub>95%</sub> : 0,165 ; 0,475], p<0,0001 et sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés (survie sans échec de traitement et tolérance comparative).
- une étude observationnelle **comparative rétrospective avec un groupe contrôle externe (étude RECALIB-RET)** chez les patients en 2<sup>e</sup> ligne et plus qui n'a pas montré (comparaison indirecte) dans le cadre d'une analyse intermédiaire, de différence statistiquement significative entre LIBRETTO-001 et la cohorte BCE globale en termes de survie sans progression lors de l'analyse appariée par PSM avec un HR=0,59 (IC<sub>95%</sub> : 0,31 -1,14), p=0,116.

Le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) était principalement marqué par une hépatotoxicité et un allongement du QT notifiée dans le PGR du produit. Les EI de grades  $\geq 3$  ont été de 76,9% dans l'étude LIBRETTO-001 et ont été de 52,8% dans le groupe selpercatinib *versus* 76,3% dans le groupe contrôle dans l'étude LIBRETTO-531.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- ➔ Concernant l'étude LIBRETTO-001 (en 2<sup>e</sup> ligne et plus) :

Il s'agit d'une étude non comparative de faible niveau de preuve dont le critère de jugement principal (taux de réponse objectif) est un critère intermédiaire.

→ Concernant l'étude LIBRETTO-531 (en 1<sup>ère</sup> ligne) :

Cette étude comparative randomisée est supportée par des données dans une autre ligne de la stratégie thérapeutique (en 1<sup>ère</sup> ligne évaluée par la CT en 04/2024<sup>21</sup>) par rapport à l'indication évaluée (en 2<sup>e</sup> ligne et plus). Les données étaient très limitées dans la population pédiatrique (enfants à partir de l'âge de 12 ans et âgés de moins de 18 ans, n=3 patients).

→ Concernant l'étude observationnelle RECALIB-RET (comparaison indirecte) (en 2<sup>e</sup> ligne et plus) :

Des limites méthodologiques importantes ne permettant pas d'établir la place du selpercatinib comparativement aux autres alternatives de la prise en charge standard compte tenu :

- du caractère rétrospectif de cette étude (risque de biais de sélection) ;
  - de la faible taille des échantillons d'analyse une fois appariés ou pondérés ;
  - des sources de données multiples agrégées (française, américaine et européenne) pour constituer le groupe contrôle externe susceptibles d'induire un biais de mesure, d'information, et de sélection qui ne peut être exclu ;
  - du choix de la survie sans progression comme critère de jugement principal (avec une évaluation potentiellement différente selon les sources de données)
  - d'une SSP avant appariement statistiquement différente entre LIBRETTO-001 et la cohorte BCE globale avec un HR de 0,43 [IC<sub>95%</sub> : 0,24-0,77 ; p = 0,005] mais non significative lors de l'analyse appariée avec un HR à 0,59 [IC<sub>95%</sub> : 0,31-1,14 ; p = 0,116].
  - des différences résiduelles importantes pouvant conduire à un biais de confusion résiduel
  - du faible effectif de patients issu de la population pédiatrique avec seulement 2 patients inclus dans la cohorte BCE et 1 dans l'étude LIBRETTO-001.
- Concernant le registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CMT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO en France dont l'objectif était de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement, leur évolution clinique et le profil de tolérance de RETSEVMO :

Aucune information n'a été fournie par le laboratoire à ce jour.

Compte tenu des nouvelles données disponibles comparatives avec un groupe contrôle externe il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RETSEVMO (selpercatinib) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie et la survie globale n'est à ce jour pas démontré.

Sur la base de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbidité des enfants traités.

---

<sup>21</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg. \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Dans le périmètre du remboursement :

Dans l'indication de 2<sup>e</sup> ligne et plus, l'utilisation de RETSEVMO (selpercatinib) est une alternative chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET.

Il est à noter que compte tenu de l'AMM et l'avis favorable au remboursement octroyé par la Commission pour ce même produit RETSEVMO (selpercatinib), dès la 1<sup>ère</sup> ligne<sup>22</sup> depuis avril 2024 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, sa place dans la stratégie thérapeutique et l'utilisation de RETSEVMO (selpercatinib) en 2<sup>e</sup> ligne de traitement devrait être marginale.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer médullaire de la thyroïde est une maladie rare grave et invalidante, à fort impact sur la qualité de vie (notamment en raison de diarrhées handicapantes) et pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte tenu :
  - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité issue d'une étude non comparative (étude LIBRETTO-001 de phase I/II) suggérant un taux de réponse (critère intermédiaire) d'environ 75% et de données comparatives de LIBRETTO-001 avec un contrôle externe non statistiquement significatives lors de l'analyse appariée avec un HR=0,59 (IC95% : 0,31-1,14 ; p = 0,116).
  - des effets indésirables fréquents et graves (notamment une augmentation des transaminases avec risque de cytolyse, un allongement de l'intervalle QT et une hypertension artérielle).
- Des alternatives (lenvatinib, cabozantinib etc...) sont susceptibles d'être utilisées hors AMM et selon avis de RCP, en pratique clinique.
- Il s'agit d'un traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus dont l'utilisation future est vouée à une utilisation marginale du fait d'un avis favorable au remboursement dès la 1<sup>ère</sup> ligne.

<sup>22</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg. \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr)

## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la rareté et de la gravité du cancer médullaire de la thyroïde aux stades localement avancés pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- du besoin médical insuffisamment couvert en 2<sup>e</sup> ligne et plus,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu des données de faible niveau de preuve disponibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie en l'état actuel des données,
- de l'absence de données ayant évalué un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soin et de vie pour le patient compte tenu des modalités d'administration du médicament par voie orale,

RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg, gélule, est faible dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie dans le traitement de 2<sup>e</sup> ligne et plus des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET et aux posologies de l'AMM.**

## → Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

### 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En 2<sup>e</sup> ligne de traitement et plus, compte tenu :

- de données actualisées en 2<sup>e</sup> ligne et plus issues de l'étude LIBRETTO-001, étude de phase I/II non comparative avec un critère intermédiaire (taux de réponse) comme critère de jugement ;
- de données comparatives rétrospectives issues de l'étude RECALIB-RET avec un groupe contrôle externe (comparaison indirecte) comportant des limites méthodologiques importantes ne permettant pas d'établir la place du selpercatinib comparativement aux alternatives utilisées en routine ;
- de données comparatives issues d'une étude de phase III dans une ligne différente de celle concernée (étude LIBRETTO-531 en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement) ;
- du nombre très limité de données chez l'adolescent à partir de 12 ans dans le CMT ;
- des événements indésirables fréquents avec notamment une augmentation des transaminases (ASAT, 36,4% et ALAT, 33,0%), un allongement de l'intervalle QT (22,5%) et une hypertension artérielle (46,3%).

la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), 40 mg et 80 mg, gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avancé avec une mutation du gène RET en 2<sup>e</sup> ligne et plus.

## 5.5 Population cible

La population cible de RETSEVMO (selpercatinib) est représentée par les patients adultes et 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 en 2<sup>e</sup> ligne et plus.

D'après le dernier rapport de l'Institut National du Cancer, le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde par an est estimé à 10 000 pour l'année 2018 en France<sup>23</sup>.

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer rare représentant 5% à 10% des cancers de la thyroïde soit au maximum 500 à 1000 patients par an<sup>16</sup>. Environ 12% des patients diagnostiqués pour un cancer médullaire de la thyroïde sont à un stade avancé (IIIB-IV) et éligibles à un traitement systémique soit 60 à 120 patients par an<sup>24</sup> (avis experts).

Parmi eux, 75% présenteraient une forme sporadique de la maladie et 25% présenteraient une forme héréditaire. Parmi les patients présentant une forme sporadique, 60% présentent une mutation de RET soit 27 à 54 patients. Parmi les patients présentant une forme héréditaire, 90% présentent une mutation de RET soit 14 à 28 patients<sup>25</sup>.

D'après les experts, 80% des patients sont éligibles à une 2<sup>e</sup> ligne de traitement soit environ 30 à 65 patients par an.

Concernant les adolescents, l'incidence spécifique du cancer de la thyroïde pour la tranche d'âge 15-19 ans est estimée entre 4,4 et 11 / 1 000 000<sup>26</sup>. D'après l'INSEE, les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient au nombre de 5 203 568 en France en 2024<sup>27</sup>.

Les CMT représentant 5 et 10% de ces cancers, le nombre estimé d'adolescents avec un CMT varie donc entre 1 et 6 adolescents par an, tous stades confondus et indépendamment du statut RET.

Ainsi, au plus, chaque année, un patient âgé de 12 à 17 ans serait susceptible de recevoir RETSEVMO (selpercatinib).

La population cible de RETSEVMO (selpercatinib) représentée par les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé en 2<sup>e</sup> ligne et plus présentant une mutation du gène RET, est comprise entre 30 et 65 patients par an chez l'adulte et au plus un patient âgé de 12 à 17 ans par an.

<sup>23</sup> Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Juillet 2019 Disponible sur : [Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCENAT2019 \(e-cancer.fr\)](#)

<sup>24</sup> Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). mars 1998;48(3):265-73

<sup>25</sup> Le cancer médullaire de la thyroïde. Institut Gustave Roussy. Disponible sur : [livret thyroïde medullaire 2013 2.pdf \(gustave-roussy.fr\)](#)

<sup>26</sup> Colonna M, Grande E, Jónasson JG, Group EW. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: Results from the analysis on 21 countries over the period 1983–1994 (EUROCARE-3 study). European Journal of Cancer. 1 oct 2006;42(15):2598-608

<sup>27</sup> Insee 2024. Disponible sur <https://www.insee.fr/fr/statistique>

Il est à noter que compte tenu de l'utilisation de RETSEVMO (selpercatinib) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez ces patients<sup>28</sup>, la population cible des patients en 2<sup>e</sup> ligne est amenée à diminuer et son utilisation devrait devenir marginale.

**La population cible est estimée entre 30 et 65 patients par an (adultes et adolescents à partir de 12 ans).**

## 5.6 Demande de données

La Commission de la transparence souhaite être destinataire des conclusions émises dans le cadre du suivi de l'AMM conditionnelle, dans l'indication considérée. La Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament en fonction de ces conclusions.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

La Commission de la transparence regrette particulièrement l'absence de données issues d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CMT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO (selpercatinib) en France décrivant les caractéristiques et les antécédents de traitement, l'évolution clinique, et le profil de tolérance de cette spécialité. La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence (registre TUTHYREF).

<sup>28</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 24 avril 2024 : [RETSEVMO 40 mg et 80 mg. \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-commission-de-la-transparence/avis-commission-de-la-transparence-relatif-a-retsevmo-selpercatinib-du-24-avril-2024)