

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

selpercatinib

**RETSEVMO 40 mg et 80 mg,
comprimés pelliculés**

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

- ➔ **Cancer de la thyroïde et cancer bronchique non à petites cellules**
- ➔ **Adulte et adolescent (≥ 12 ans)**
- ➔ **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement :

- en monothérapie, en 1^{re} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET, **non précédemment traités par un inhibiteur de RET** ;
- en monothérapie, en 2^e ligne de traitement et plus 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** ;
- en monothérapie, en 1^{re} ligne de 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 ;
- en monothérapie, en 2^e 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.

Pas de progrès des nouvelles présentations en comprimé pelliculé par rapport aux présentations en gélule déjà disponibles.

Avis défavorable au remboursement :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	<p>Ces spécialités sont un complément de gamme de RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), gélules.</p> <p>Pour rappel, la Commission a octroyé à RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), gélules :</p> <ul style="list-style-type: none">— 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 un service médical rendu :<ul style="list-style-type: none">• important en 1^{re} ligne de traitement,• faible en 2^e ligne de traitement et plus (avis du 27/03/2024)¹ ;— 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, un service médical rendu :<ul style="list-style-type: none">• important en 1^{re} ligne (avis du 24/04/2024)²,• faible en 2^e ligne de traitement (avis du 12/06/2024)³ ;— en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib, un SMR insuffisant (avis du 02/06/2021)⁴. <p>A noter que l'indication « dans le cancer de la thyroïde avancé avec fusion du gène RET réfractaire à l'iode radioactif (si un traitement par iode radioactif est approprié) » plus large que l'indication examinée par la CT en 2021 et « dans les tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène RET, quand les options thérapeutiques ne ciblant pas le gène RET apportent un bénéfice clinique limité, ou ont été épuisées. » n'ont pas à ce jour été sollicitées au remboursement par le laboratoire.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :</p> <ul style="list-style-type: none">— d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET— de tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène RET, quand les options thérapeutiques ne ciblant pas le gène RET apportent un bénéfice clinique limité, ou ont été épuisées. <p>Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints :</p> <ul style="list-style-type: none">— d'un cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET réfractaire à l'iode radioactif (si un traitement par iode radioactif est approprié)

¹ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 27/03/2024 de RETSEVMO : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-20683_RETSEVMO_CBNPC_PIC_EI_REEV_AvisDef_CT20683&20720.pdf

² HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 24/04/2024 de RETSEVMO : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-20602_RETSEVMO_CMT_PIC_EI_AvisDef_CT20602.pdf

³ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 12/06/2024 de RETSEVMO : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-20812_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT20812.pdf

⁴ HAS – Avis de la Commission de la Transparence du 01/06/2021 de RETSEVMO : https://www.has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

	<ul style="list-style-type: none"> – d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET ». <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en monothérapie, dans le traitement de 1^{re} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET ; – en monothérapie, dans le traitement de 2^e ligne et plus 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 ; – en monothérapie, dans le traitement de 1^{re} 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 ; – en monothérapie, dans le traitement de 2^e 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.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	selpercatinib (L01EX22) RETSEVMO 40 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 303 164 3 6) RETSEVMO 80 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 303 164 4 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LILLY FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 11/02/2021 (AMM conditionnelle ⁵) <ul style="list-style-type: none"> – 2^{ème} ligne et plus du CBNPC avancé avec fusion du gène RET chez l'adulte ; – 2^{ème} ligne et plus du cancer de la thyroïde avancé avec fusion du gène RET chez l'adulte ; – 2^{ème} ligne et plus du cancer de la thyroïde médullaire avancé avec mutation du gène RET. <p>Modifications de l'AMM⁵ :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Extensions d'indication : <ul style="list-style-type: none"> • 21/06/2022 (procédure centralisée) : 1^{re} ligne du CBNPC avancé avec fusion du gène RET ; • 02/09/2022 (procédure centralisée) : 1^{re} ligne du CMT avancé avec mutation du gène RET ; • 29/02/2024 (procédure centralisée) : 1^{re} ligne du cancer de la thyroïde avancé avec fusion du gène RET ; • 29/04/2024 (procédure centralisée) : tumeurs solides avancées présentant une fusion du gène RET, quand les options thérapeutiques ne ciblant pas le gène RET apportent un bénéfice clinique limité, ou ont été épousées. <p>23/04/2025 (procédure centralisée) : ajout de RETSEVMO 40 mg et 80 mg, comprimés pelliculés.</p>

⁵ Cf. RCP pour le libellé exact et intégral de l'AMM

	<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 cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport final d'étude clinique de l'étude LIBRETTO-121.</td><td>30 juin 2025</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 de la thyroïde présentant une fusion du gène RET naïfs de traitement systémique, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport final d'étude clinique de la cohorte 2 de l'étude pivot LIBRETTO-001.</td><td>31 décembre 2025</td></tr> <tr> <td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène RET autres que le CBNPC et le cancer de la thyroïde, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 chez les patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène RET autres que le CBNPC et le cancer de la thyroïde.</td><td>31 décembre 2025</td></tr> </tbody> </table>	Description	Date	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport final d'étude clinique de l'étude LIBRETTO-121.	30 juin 2025	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET naïfs de traitement systémique, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport final d'étude clinique de la cohorte 2 de l'étude pivot LIBRETTO-001.	31 décembre 2025	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène RET autres que le CBNPC et le cancer de la thyroïde, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 chez les patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène RET autres que le CBNPC et le cancer de la thyroïde.	31 décembre 2025
Description	Date								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport final d'étude clinique de l'étude LIBRETTO-121.	30 juin 2025								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET naïfs de traitement systémique, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport final d'étude clinique de la cohorte 2 de l'étude pivot LIBRETTO-001.	31 décembre 2025								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène RET autres que le CBNPC et le cancer de la thyroïde, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 chez les patients atteints de tumeurs solides présentant une fusion du gène RET autres que le CBNPC et le cancer de la thyroïde.	31 décembre 2025								
	<p>L'AMM est associée à un PGR. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>								
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) 								
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 25 juin 2025. 								

2. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

2.1 Comparateurs cliniquement pertinents

2.1.1 Dans le cancer bronchique non à petites cellules

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de RETSEVMO (selpercatinib) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 27 mars 2024).

2.1.2 Dans le cancer médullaire de la thyroïde

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de RETSEVMO (selpercatinib) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2024 et du 12 juin 2024).

2.2 Service Médical Rendu

2.2.1 Dans le cancer bronchique non à petites cellules

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimé pelliculé, est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important en 1^{re} ligne de traitement, et
 - faible en 2^e ligne et plus de traitement compte tenu :
 - de la faiblesse de la démonstration de l'efficacité du selpercatinib (données d'une étude de phase I/II non comparative, dont le critère de jugement principal, le taux de réponse objective n'est pas le plus adapté pour appréhender un bénéfice clinique) et l'absence de données comparatives a minima avec un contrôle externe prévues a priori,
 - du besoin médical en 2^e ligne de traitement où les options thérapeutiques sont plus réduites.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} ou de 2^e ligne du CBNPC à un stade avancé avec fusion du gène RET au regard des thérapies disponibles.

➔ Intérêt de santé publique

RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres présentations en gélule déjà disponibles.

La Commission considère que le service médical rendu par RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimés pelliculés est :

- **important en monothérapie dans le traitement de 1^{re} 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,**
- **faible en monothérapie dans le traitement de 2^e ligne et plus 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.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de 1^{re} ligne et le traitement de 2^e ligne et plus du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, non précédemment traités par un inhibiteur de RET, et aux posologies de l'AMM.

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

2.2.2 Dans le cancer médullaire de la thyroïde

- ➔ Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimé pelliculé, est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est :
- important en 1^{re} ligne de traitement, et
 - faible en 2^e ligne de traitement et plus compte tenu :
 - de la faiblesse de la démonstration de l'efficacité du selpercatinib 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 (IC_{95%} = [0,31 ; 1,14] ; p = 0,116) ;
 - des effets indésirables fréquents et graves (notamment une augmentation des transaminases avec risque de cytolysse, un allongement de l'intervalle QT et une hypertension artérielle).
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} ou de 2^e ligne et plus du CMT à un stade avancé avec fusion du gène RET au regard des thérapies disponibles.

➔ Intérêt de santé publique

RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimé pelliculé, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres présentations en gélule disponibles.

La Commission considère que le service médical rendu par RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimés pelliculés, est :

- important, en monothérapie, dans le traitement de 1^{re} ligne 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 ;
- faible, en monothérapie, dans le traitement de 2^e 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 40 mg et 80 mg (selpercatinib), comprimés pelliculés, 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 1^{re} ligne et de 2^e ligne et plus du 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 %

2.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces nouvelles présentations de RETSEVMO 40 mg et 80 mg (selpercatinib) en comprimés pelliculés sont un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à aux présentations en gélules déjà inscrites.

2.4 Population cible

2.4.1 Cancer bronchique non à petites cellules

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion positive de RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 27 mars 2024 de la spécialité RETSEVMO).

2.4.2 Cancer médullaire de la thyroïde

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique 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 n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 24 avril 2024 et du 12 juin 2024 de la spécialité RETSEVMO).

2.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières de la Commission

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

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

Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) :

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).