



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS CONDITIONNEL

2 JUIN 2021

selpercatinib
RETSEVMO 40 mg et 80 mg, gélules

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base :

- des résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-431, résultats attendus au plus tard pour octobre 2023), dans le CBNPC avec une fusion du gène RET et ,
- des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2^{ème} ligne et plus de traitement, ainsi qu'aux résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025), dans le CMT avec une mutation du gène RET,
- et les données du registre des patients traités en France par RETSEVMO (selpercatinib) dans le CMT avec une mutation du gène RET.

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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données, dans la prise en charge :

- des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules avec une fusion RET et
- des patients adultes et pédiatriques atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation RET.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

- Cancer bronchique non à petites cellules

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les fusions rearranged during transfection (RET) s'observent chez 1 à 2 % des patients et principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome.

Avant la mise à disposition du selpercatinib, en l'absence de traitement ciblant spécifiquement la fusion RET, les traitements utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique dont la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1) et sans donnée spécifique chez les patients présentant un réarrangement de RET, étaient l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie.

Actuellement, les recommandations françaises AURA (2021), en cas de réarrangement de RET, propose comme option thérapeutique, l'inclusion dans un essai clinique ou une ATU nominative pour du pralsetinib ou du selpercatinib à partir de la seconde ligne.

Chez les patients ayant une altération d'EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600E pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles, la prise en charge repose sur des ITK anti-EGFR, anti-ALK et anti-ROS1 dès la 1^{ère} ligne de traitement et à partir de la 2^{ème} ligne pour BRAF-V600E.

Place du médicament

Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les experts) et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge de CBNPC avec fusion RET au stade avancé, après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine (en 2^{ème} ligne ou plus).

A noter qu'en cas de RET positif, l'immunothérapie n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans ce contexte et que d'après les recommandations NCCN (2021) le taux de réponse serait faible.

Il convient de souligner que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

- Cancer médullaire de la thyroïde

Chez l'adulte, en cas de CMT au stade localement avancé non opérable ou métastatique, agressif et symptomatique / progressif, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ non commercialisé en France à ce jour) sont actuellement préconisés comme traitement systémique, en première ligne de traitement.

En pédiatrie, le vandétanib (CAPRELSA) est actuellement le seul traitement systémique disponible du cancer médullaire de la thyroïde chez l'enfant âgé de plus de 5 ans au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limité aux formes symptomatiques et agressives.

Il n'y a actuellement pas d'alternatives validées en cas d'échec à ces traitements.

Place du médicament

Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les associations de patients et les experts), et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge d'un cancer médullaire de la

thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. La Commission souligne qu'un seul patient âgé de 17 ans a été traité dans l'étude.

Il convient de souligner que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

- Cancer de la thyroïde avancé (hors histologie médullaire)

Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde avancé avec une fusion du gène RET, au regard des données limitées (19 patients évaluables) disponibles dans cette indication, la place de RETSEVMO en monothérapie n'est pas établie.

Dans toutes les indications retenues pour le remboursement, il conviendra de prendre en compte le risque d'événements indésirables d'intérêt particulier tels que l'élévation des transaminases, l'allongement de l'intervalle QT, l'hypertension artérielle, l'hypersensibilité et les hémorragies, mentionnés dans le RCP.

► Recommandations particulières

Concernant le cancer médullaire de la thyroïde, en raison de la complexité de la prise en charge de ce cancer rare, la Commission préconise que la décision d'instauration du traitement par RETSEVMO (selpercatinib) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement devra être mis en place et suivi par un centre de référence et de compétence dans la CMT.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p><u>Indications de l'AMM¹</u> Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ; - cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib. <p>Retsevmo est indiqué 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 <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.</p>
SMR	<p>FAIBLE :</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 <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ; - 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 <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. <p>Le maintien de cet avis est conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-431, résultats attendus au plus tard pour octobre 2023) dans le CBNPC avec une fusion du gène <i>RET</i> et , - des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2^{ème} ligne et plus de traitement, ainsi qu'aux résultats de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025) dans le CMT avec une mutation du gène <i>RET</i>, <p>et les données du registre des patients traités en France par RETSEVMO (selpercatinib) dans le CMT avec une mutation du gène <i>RET</i>.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé avec une fusion du gène <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib, compte tenu des données très limitées.</p>
ASMR	<p><u>Dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde</u> Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de RETSEVMO (selpercatinib) fondée sur les données d'une étude de phase I/II (LIBRETTO-001), non comparative, en cours d'inclusion ; - l'absence de comparaison externe <i>a minima</i> avec une cohorte historique ; - les incertitudes sur le maintien de l'efficacité des pourcentages de réponses objectives observés avec un court recul ;

¹ Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir :

- 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*, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- 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,

la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM incluant donc le cancer de la thyroïde avancé avec fusion *RET* (non médullaire).

	<ul style="list-style-type: none"> - la valeur pronostique de l'altération <i>RET</i> mal déterminée en l'absence notamment de données comparatives, en particulier dans le cancer bronchique non à petites cellules ; - du nombre très limité de données chez l'enfant dans le CMT; - le besoin médical important (non couvert dans l'indication de RETSEVMO dans le CMT et partiellement couvert dans le CBNPC) relayé notamment par les associations de patients et les experts. <p>la Commission de la Transparence considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ; - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène <i>RET</i>, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. <p><u>Dans le cancer de la thyroïde (hors médullaire)</u> Sans objet</p>
ISP	<p>RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Cancer bronchique non à petites cellules</u> Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les experts) et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge de CBNPC avec fusion <i>RET</i> au stade avancé, après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine (en 2^{ème} ligne ou plus). A noter qu'en cas de <i>RET</i> positif, l'immunothérapie n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans ce contexte et que, d'après les recommandations NCCN (2021), le taux de réponse serait faible.</p> <p>Il convient de souligner que, dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).</p> <p><u>Cancer médullaire de la thyroïde</u> Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les associations de patients et les experts), et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène <i>RET</i>, après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. La Commission souligne qu'un seul patient âgé de 17 ans a été traité dans l'étude.</p> <p>Il convient de souligner que, dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).</p> <p><u>Cancer de la thyroïde avancé (hors histologie médullaire)</u> Chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde (non médullaire) avancé présentant une fusion du gène <i>RET</i>, au regard des données limitées (19 patients</p>

	évaluables) disponibles dans cette indication, la place de RETSEVMO en monothérapie n'est pas établie.
Population cible	La population cible de RETSEVMO (selpercatinib) est estimée entre 120 et 325 patients par an (90 à 260 patients dans l'indication CBNPC et 30 à 65 patients et au plus un patient âgé de 12 à 17 ans par an dans l'indication CMT).
Recommandations de la Commission	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Concernant le cancer médullaire de la thyroïde, en raison de la complexité de la prise en charge de ce cancer rare, la Commission préconise que la décision d'instauration du traitement par RETSEVMO (selpercatinib) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement devra être mis en place et suivi par un centre de référence et de compétence dans la CMT.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>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 complémentaires issues :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle de ces patients dans le cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation du gène <i>RET a minima</i> versus un contrôle externe, 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 sélectionnés 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'écarter 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 cette analyse ; - d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints d'un CT avec une mutation du gène RET traités par RETSEVMO en France. Ces données devront permettre la description notamment : <ul style="list-style-type: none"> - de leurs caractéristiques et leurs antécédents de traitement ; - de leur évolution clinique, - du profil de tolérance de RETSEVMO. <p>Si les études observationnelles en cours ou prévues, notamment celles demandées par l'Agence Européenne du Médicament (cf. 07.6 programmes d'études), ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p> <p>La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de RETSEVMO (selpercatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu une AMM conditionnelle le 11/02/2021 dans les indications suivantes : Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement du :

Cancer bronchique :

- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

Cancer de la thyroïde :

- cancer de la thyroïde (CT) avancé hormis le type médullaire et ayant une fusion du gène RET, qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.
- cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé ayant une mutation du gène RET, qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib chez les adultes et des adolescents à partir de 12 ans.

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM conditionnelle dans la mesure où l'indication dans « le cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib » n'est pas sollicitée par le laboratoire.

Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer chacune des indications de l'AMM ou l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, certaines mesures indiquées en Annexe II de son AMM (cf. paragraphe 07.6 Programme d'études).

RETSEVMO (selpercatinib) est disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis novembre 2019, dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM conditionnelle (cf. Paragraphe 07.5 Données d'utilisation) pour :

- les patients atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET (+), ayant progressé après un traitement par vandétanib,
- les patients atteints d'un cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET (+) ayant progressé après chimiothérapie cytotatique par un doublet de platine.

Aucune ATU n'a été délivrée dans le cancer de la thyroïde avancé (hors médullaire). De plus aucune ATU de cohorte n'a été délivrée dans les 3 indications.

Le selpercatinib (RETSEVMO) administré par voie orale est le premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) évalué par la CT dans le CBNPC, le CMT et le cancer de la thyroïde (hors médullaire) qui cible spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène *REarranged during Transfection* (RET-positif).

A noter que le pralsetinib (GAVRETO), appartenant à la même classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) qui cible spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène *REarranged during Transfection* (RET-positif), a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 04 septembre 2020 (CBNPC) puis le 01 décembre 2020² (CMT et CT) dans les mêmes indications que le selpercatinib.

² Information disponible sur le site internet de la FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases>

02 INDICATIONS

« Retsevmo est indiqué 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, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.

Retsevmo est indiqué 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. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Retsevmo doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Test de détection du gène RET

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.

Posologie

La dose recommandée de Retsevmo sur la base du poids corporel est :

- moins de 50 kg : 120 mg deux fois par jour.
- 50 kg ou plus : 160 mg deux fois par jour.

En cas de vomissement ou d'omission d'une dose, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire mais prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

La dose de selpercatinib doit être réduite de 50 % en cas de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A. En cas d'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, la dose de selpercatinib doit être augmentée (après 3-5 demi-vies de l'inhibiteur) jusqu'à la dose qui était utilisée avant de commencer l'inhibiteur.

Adaptations posologiques

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose. Les modifications de dose de Retsevmo sont résumées dans la rubrique 4.2 du RCP ».

Tableau 1 Modifications de dose recommandées pour Retsevmo en cas d'effets indésirables en fonction du poids corporel

Modification de la dose	Adultes et adolescents ≥ 50 kg	Adultes et adolescents < 50 kg
Dose initiale	160 mg par voie orale deux fois par jour	120 mg par voie orale deux fois par jour
Première réduction de dose	120 mg par voie orale deux fois par jour	80 mg par voie orale deux fois par jour
Deuxième réduction de dose	80 mg par voie orale deux fois par jour	40 mg par voie orale deux fois par jour
Troisième réduction de dose	40 mg par voie orale deux fois par jour	Non applicable

[...]

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est requise en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2 du RCP). Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en termes d'effets indésirables apparus sous traitement ni en termes d'efficacité du selpercatinib entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Les données disponibles sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ni chez les patients sous dialyse (rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Une surveillance étroite des patients atteints d'insuffisance hépatique est importante. Aucune adaptation de la posologie n'est requise pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A) ou modérée (Child-Pugh de classe B). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), la posologie recommandée est de 80 mg de selpercatinib deux fois par jour (rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

Retsevmo ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants ou les adolescents atteints d'un CBNPC ou d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET.

Retsevmo peut être utilisé dans le traitement des patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène RET à partir de l'âge de 12 ans (voir rubrique 5.1 du RCP). Les données disponibles chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans qui présentent un CMT avec mutation du gène RET sont très limitées. La posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel des patients (voir rubrique 4.2 du RCP).

Mode d'administration

Retsevmo doit être administré par voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières (elles ne doivent pas être ouvertes, écrasées ou mâchées avant d'être avalées) et peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Les patients doivent prendre le traitement chaque jour approximativement à la même heure.

En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur de la pompe à protons, Retsevmo doit être pris au cours d'un repas (voir rubrique 4.5 du RCP).

Retsevmo doit être administré 2 heures avant ou 10 heures après la prise d'antagonistes du récepteur H2 (voir rubrique 4.5 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

Le proto-oncogène³ RET (*REarranged during Transfection*) est localisé sur la région péricentrométrique du chromosome 10 (10q11.2) et code pour une protéine transmembranaire de type récepteur tyrosine kinase (RTK) impliqué dans la régulation de la croissance et de la division cellulaire.

Deux types d'altérations génétiques de RET sont décrites :

- **Les fusions (dans le CBNPC et le cancer de la thyroïde)**

Le proto-oncogène RET fusionne avec un partenaire de fusion parmi lesquels KIF5B, CCDC6/PTC1 et NCOA4/PTC3 sont les plus fréquents pour donner naissance à un oncogène conduisant à la synthèse d'un RTK RET altéré s'activant de manière spontanée.

³ Définition : gène susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, un gène transformant, c'est-à-dire un gène capable de conférer le phénotype cancéreux à une cellule normale (<http://www.chups.jussieu.fr>)

- Les mutations (dans le CMT)

De multiples mutations ponctuelles sur le proto-oncogène RET ont été décrites dont la mutation RET M918T, les mutations de la cystéine extracellulaire et la mutation V804M qui vont conduire à l'obtention d'un oncogène responsable de la synthèse d'un RTK RET altéré s'activant de manière spontanée.

Ces fusions génomiques ou mutations du gène RET seraient impliquées dans la cancérogénèse de diverses tumeurs solides incluant le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde.

Il est précisé dans le RCP de RETSEVMO (selpercatinib) que : « 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 ».

04.1 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec une fusion du gène RET

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme⁴. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁵ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme⁴.

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est la forme histologique la plus fréquente (80-90 %) des cancers bronchiques. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15-25 %) et non épidermoïdes (75-85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules.

Les fusions *rearranged during transfection (RET)* s'observent chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un CBNPC et principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome. Ces fusions tendent à être mutuellement exclusives des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CBNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.)^{6,7}.

Détection de la présence d'une fusion de RET

Actuellement, la recherche de la fusion de RET par les techniques FISH et NGS est financée via le référentiel des actes innovants hors nomenclature « RIHN » (non prise en charge par le droit commun).

Les recommandations françaises AURA 2021⁸ préconisent la recherche des fusions de RET (si technique disponible) dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs de stades avancés, **de façon optionnelle au diagnostic initial et systématiquement avant la deuxième ligne.**

Une stratégie de diagnostic a été récemment élaborée au niveau Européen par l'ESMO en prenant en considération le type tumoral, les performances de chacune des techniques et leur disponibilité pour détecter les réarrangements de RET⁷.

⁴ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p

⁵ HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

⁶ Planchard. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. 2020;71.

⁷ C. Belli, F. Penault-Llorca, M. Ladanyi et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. 2021

⁸ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2021.

Stratégie thérapeutique

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique.

Après un traitement par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de sel de platine (2^{ème} ligne), en l'absence d'altérations moléculaires (ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucun ITK n'est actuellement disponible), la prise en charge du CBNPC repose sur :

- l'administration d'un anti-PD-1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1 \geq 50% : OPDIVO (nivolumab), TECENTRIQ (atezolizumab) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 \geq 1%.
- la chimiothérapie garde une place en deuxième ligne chez les patients en échec à une immunothérapie de première intention. Les traitements disponibles sont :
 - les chimiothérapies à base de pémétrexed s'il n'a pas été précédemment utilisé
 - ou les chimiothérapies à base de docétaxel.

Chez les patients ayant une altération d'EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600E pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles, la prise en charge repose sur des ITK anti-EGFR, anti-ALK et anti-ROS1 dès la 1^{ère} ligne de traitement et à partir de la 2^{ème} ligne pour BRAF-V600E.

Dans le cadre du réarrangement RET, avant la mise à disposition de selpercatinib il n'y avait pas de thérapie ciblée et les patients étaient traités par les traitements conventionnels cités plus haut.

Besoin médical

Le besoin médical chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine est considéré comme partiellement couvert. Il persiste un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

04.2 Cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et cancer médullaire de la thyroïde ayant une mutation du gène RET

4.2.1 Cancer de la thyroïde (hors médullaire) avec fusion du gène RET

En France, le cancer de la thyroïde représente 1% de tous les cancers. On dénombre plus de 8 000 nouveaux cas chaque année en France, dont les trois quarts chez la femme. Très rarement, les cancers de la thyroïde sont liés à une prédisposition génétique et nécessitent une prise en charge particulière.

Il existe plusieurs types histologiques de cancer de la thyroïde. Les trois principales formes histologiques sont les formes différenciées (qui représentent plus de 90% des cas), les formes médullaires (5-10%) et les formes anaplasiques ou non différenciées (2%).

Les cancers différenciés de la thyroïde (issus de cellules folliculaires) sont de bon pronostic (survie relative à 5 ans proche de 95%) et comportent :

- des formes papillaires (80% des cas) ;
- des formes folliculaires/vésiculaires (10% des cas) y compris le cancer à cellules de Hürthle considéré comme une variante bien que son pronostic soit plus péjoratif et qu'il soit moins sensible au traitement par l'iode radioactif (irathérapie) ;
- des formes histologiques rares qui ont un pronostic plus péjoratif.

Les fusions RET sont observées chez environ 6 à 9% des formes papillaires de cancer différencié et environ 6% des cancers peu différenciés.⁹

Détection de la présence d'une fusion de RET

Actuellement, la recherche de la mutation de RET par les techniques FISH et NGS est financée via le référentiel des actes innovants hors nomenclature « RIHN » (non prises en charge par le droit commun).

Stratégie thérapeutique

Actuellement, la prise en charge des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif et non opérables repose sur un traitement systémique par inhibiteur multikinase (NEXAVAR-sorafénib et LENVIMA-lenvatinib).

A ce jour, NEXAVAR (sorafénib) est une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés selon différents critères dont la taille des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.

LENVIMA (lenvatinib) est une alternative à NEXAVAR (sorafénib) et est aussi une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib)¹⁰. En l'état actuel des connaissances, aucun biomarqueur prédictif n'est validé.

Besoin médical

Le besoin médical chez les patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et lenvatinib est considéré comme non couvert.

En cas d'échec à NEXAVAR (sorafénib), la Commission a considéré dans son avis du 2 décembre 2015 que LENVIMA (lenvatinib) était une option thérapeutique. En conséquence, chez les patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par NEXAVAR (sorafénib), le besoin peut être considéré comme partiellement couvert.

Au total, au vu du nombre d'alternatives limité voire inexistant, il persiste un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques améliorant la survie et la qualité de vie des patients.

4.2.2 Cancer médullaire de la thyroïde avec mutation du gène RET

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 (70% des cas) et la forme familiale dans près de 30 % des cas qui s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, affection héréditaire monogénique rattachée à des mutations germinales du gène RET (mutation RET dans 100% des cas).¹¹

Chez l'enfant, l'incidence annuelle des cancers médullaires de la thyroïde a été estimée à 0,54 cas pour 100 000 patients par an¹².

Alors que chez l'adulte le CMT est majoritairement de forme sporadique, chez l'enfant il est presque toujours de forme familiale (mode de transmission autosomique dominant) et fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), en lien avec une mutation germinale du proto-

⁹ EPAR de RETSEVMO (Selpercatinib)

¹⁰ Avis HAS du 02 décembre 2015 relatif à LENVIMA. Disponible sur le site internet : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14510_LENVIMA_PIC_INS_Avis3_CT14510.pdf

¹¹ Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007 www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroide-FRfrPro8686v01.pdf

¹² Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. J Surg Res 2009 ; 156 : 167-72.

oncogène *RET*¹³. Lorsque l'enfant est le cas index, il s'agit souvent d'une mutation *de novo* du proto-oncogène *RET*.

Les manifestations cliniques sont liées au type de NEM2. On distingue les NEM2A (60% des NEM2), le CMT isolé (35% des NEM2) et les NEM2B (5% des NEM2). La NEM2B associe un CMT, un phéochromocytome (dans 50% des cas) et une ganglioneuromatose diffuse, alors que le NEM2A associe en plus une hyperparathyroïdie primaire dans 20 à 30% des cas. Les mutations *RET* situées au niveau des codons 918 (95% des NEM2B) et 883, caractéristiques de la NEM2B, sont associées à un CMT survenant à un jeune âge, souvent présent dès la naissance, et considéré comme le plus agressif¹³.

Détection de la présence d'une mutation de *RET*

Actuellement, la recherche de la mutation de *RET* par les techniques FISH et NGS est financée via le référentiel des actes innovants hors nomenclature « RIHN » (non prises en charge par le droit commun).

La **recherche systématique de mutation du gène *RET*** devant tout diagnostic de CMT (indépendamment du stade de la maladie), y compris les formes de présentation apparemment sporadique **est préconisée**^{14,15}.

Stratégie thérapeutique

Au stade localisé, le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En post-opératoire, le dosage de calcitonine basal permet d'affirmer si l'ablation a été complète ou non. Une reprise chirurgicale peut être envisagée en cas de maladie résiduelle locorégionale mais pas en présence de métastases à distance.

Le CMT héréditaire peut être prévenu par la thyroïdectomie totale avant la survenue de métastases ganglionnaires. L'âge de réalisation et l'étendue de la chirurgie prophylactique font l'objet de recommandations spécifiques selon le niveau de risque^{14,16}.

En raison de certains diagnostics tardifs ou de tumeurs plus agressives, des métastases sont possibles en dépit de la chirurgie thyroïdienne (principalement ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses). Au stade métastatique le taux de survie est de 51% à 1 an, 26% à 5 ans et 10% à 10 ans¹⁷. Dans ces situations ou devant une élévation de la calcitonine indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire sans masse tumorale identifiable, les traitements étaient jusqu'à récemment essentiellement à visée palliative, associant des traitements locaux des sites métastatiques (chirurgie, radiofréquence, irradiation...) et des traitements systémiques. La chimiothérapie n'a pas, à ce jour, fait la preuve de son efficacité, avec un taux de réponse objective de 20% environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie globale. La radiothérapie cervico-médiastinale peut être proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve robuste de son efficacité¹⁷.

- Chez l'adulte, depuis 2012, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ non commercialisé en France à ce jour) ont eu l'AMM suite à la démonstration par rapport au placebo d'un gain en termes de survie sans progression et de taux de réponse, avec toutefois la démonstration d'une absence de gain en survie globale. Leur indication est limitée au CMT agressif et symptomatique / progressif, au stade localement avancé non opérable ou métastatique et ce sont des traitements systémiques de première ligne à ce stade de la maladie selon le NCCN 2020¹⁸. Le libellé de l'indication validée par l'AMM précise par ailleurs que : « Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (*RET*) n'est pas connue

¹³ Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. Bull Cancer 2013; 100: 780-8.

¹⁴ INCa. Recommandations et référentiels. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique : cancer médullaire familial et néoplasie endocrinienne multiple de type 2. 2009.

¹⁵ INCa : Cancer de la thyroïde. du diagnostic au suivi. Février 2020.

¹⁶ Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association Guideline for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567-610.

¹⁷ Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 2012; 23: 110-9.

¹⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. February 2021. Version 3.2021

ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ».

- Chez l'enfant, le vandétanib (CAPRELSA) est actuellement le seul traitement systémique disponible du cancer médullaire de la thyroïde chez l'enfant âgé de plus de 5 ans au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limité aux formes symptomatiques et agressives.

Il n'existe pas d'alternatives disposant d'une AMM pour la prise en charge des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé et ayant précédemment reçu un traitement par vandétanib et/ou cabozantinib¹⁹. A ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont utilisées hors AMM et discutées en RCP au sein de réseaux (ex : TUTHYREF).

Besoin médical

Chez l'adulte et l'enfant, le besoin médical peut être considéré comme non couvert actuellement dans le CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique et ayant précédemment reçu un traitement par cabozantinib et/ou vandétanib (les traitements en 2ème ligne et plus sont actuellement utilisés hors AMM). De ce fait, il existe un besoin à disposer d'alternatives thérapeutiques avec une AMM améliorant la survie et la qualité de vie des patients.

¹⁹ ESMO 2019

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RETSEVMO (selpercatinib) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RETSEVMO (selpercatinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés :

- dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- 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 ;
- dans le cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib (cette indication AMM n'est pas sollicitée au remboursement).

Dans ces 3 maladies, il s'agit d'une indication de 2^{ème} ligne ou plus.

05.1 Médicaments

5.1.1 Cancer bronchique non à petites cellules antérieurement traité par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine

Aucun autre traitement spécifique de cette altération (fusion RET) n'a à ce jour d'AMM en France. En effet, les recommandations françaises AURA (2021)⁸, en cas de réarrangement de RET, propose comme option thérapeutique l'inclusion dans un essai clinique ou une ATU nominative : « Les patients présentant un réarrangement de *RET* doivent être orientés vers des essais cliniques. Alternativement, une ATU nominative pour du Pralsetinib ou du Selpercatinib peut être demandée à partir de la seconde ligne ».

Néanmoins, il convient de souligner qu'avant la mise à disposition du selpercatinib, en l'absence de traitement ciblant spécifiquement la fusion RET, **les traitements actuellement utilisés en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique dont la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1)** indépendamment de la présence ou pas de l'anomalie RET et sans donnée spécifique chez les patients ayant un réarrangement de RET sont l'immunothérapie et/ ou la chimiothérapie (cf. 04 Besoin médical). **Toutefois, compte tenu de la faible efficacité de l'immunothérapie dans le contexte du réarrangement RET (recommandations NCCN 2021²⁰), elle ne sera pas retenue dans les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le tableau ci-dessous :**

²⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. February 2021. Version 3.2021

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Chimiothérapies						
Génériques de cisplatine	Non Dérivés du platine	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	-	-	-	Oui
Génériques de carboplatine		Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-	Oui
GEMZAR et ses génériques gemcitabine <i>Lilly</i>	Non Antimétabolite - antipyrimidique	Traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique.	AMM antérieure au décret de 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
TAXOTERE et ses génériques docétaxel <i>Sanofi-Aventis</i>	Non Taxanes	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. En association au cisplatine, indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication	-	Important	NA	Oui
TAXOL et ses génériques paclitaxel <i>Bristol-Myers Squibb</i>		En association avec le cisplatine, indiqué pour le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients pour lesquels une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-	Oui
ALIMTA et ses génériques pémétréxed <i>Lilly</i>	Non Analogues de l'acide folique	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde.	Oui
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine <i>Pierre Fabre</i>	Agent du fuseau	Cancer du poumon non à petites cellules	AMM antérieure au décret de 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Cancer de la thyroïde (hors médullaire) antérieurement traité par sorafénib et/ou lenvatinib

Cancer de la thyroïde (hors médullaire, cette indication AMM n'est pas sollicitée au remboursement).

Compte tenu de son AMM, les CCP de RETSEVMO (selpercatinib) sont les traitements utilisés dans le cancer de la thyroïde avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.

Actuellement en France, seuls NEXAVAR (sorafénib) et LENVIMA (lenvatinib) sont disponibles pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé, qui nécessitent un traitement systémique.

Aucun traitement n'est disponible pour la prise en charge des patients ayant reçu un traitement antérieur par sorafénib et lenvatinib. **Il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent.**

En cas d'échec de NEXAVAR (sorafenib), la Commission a considéré dans son avis du 2 décembre 2015 que LENVIMA (lenvatinib) était une option thérapeutique. En conséquence, chez les patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par NEXAVAR (sorafenib), **LENVIMA (lenvatinib) est un comparateur cliniquement pertinent.**

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
LENVIMA lenvatinib <i>Eisai Limited</i>	Non	LENVIMA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif.	02/12/2015 (Inscription)	Important	La Commission de la transparence considère que LENVIMA (lenvatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et en progression, au même titre que NEXAVAR (sorafénib).	Oui

5.1.3 Cancer médullaire de la thyroïde antérieurement traité par cabozantinib et/ou vandétanib

Compte tenu de son AMM, 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, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Aucune spécialité n'a l'AMM actuellement en France pour les patients atteints de CMT avec mutation de RET.

Actuellement en France, au stade localement avancé non opérable ou métastatique du CMT (indépendamment du statut mutationnel), seul CAPRELSA (vandétanib) est disponible pour le traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes et enfants à partir de 5 ans. Il est presque exclusivement utilisé en France.

Le cabozantinib (COMETRIQ) est une alternative thérapeutique médicamenteuse validée uniquement chez l'adulte, cependant cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui n'a pas l'indication dans le CMT mais qui est utilisé en pratique hors AMM.

- En 2^{ème} ligne de traitement (après un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib).

Dans cette indication de 2^{ème} ligne, l'utilisation du cabozantinib ou du vandétanib lorsqu'ils n'ont pas été précédemment utilisés (hors AMM), selon avis de RCP est une alternative.

D'autres options sont possibles tels que le lenvatinib ou le sunitinib utilisés en hors AMM, 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.

Des alternatives (chimiothérapie ou IMK) sont susceptibles d'être utilisées hors AMM, selon avis de RCP, en pratique clinique.

- En 3^{ème} ligne de traitement et plus (après un traitement antérieur par cabozantinib et vandétanib).

Dans cette indication de 3^{ème} ligne et plus, des alternatives (autre anti angiogénique de la classe des IMK ou chimiothérapies) sont actuellement utilisées hors AMM, et fonction des lignes antérieures.

Des alternatives (chimiothérapie ou IMK) sont susceptibles d'être utilisées hors AMM, selon avis de RCP, en pratique clinique.

A noter qu'un autre médicament, le pralsetinib (GAVRETO) appartenant à la même classe thérapeutique que *RETSEVMO* (*selpercatinib*, *ITK*) a obtenu une AMM aux Etats-Unis en 2020 dans les indications thérapeutiques suivantes :

"GAVRETO is a kinase inhibitor indicated for treatment of:

- **Adult patients with metastatic rearranged during transfection (RET) fusion-positive non-small cell lung cancer as detected by an FDA approved test (NSCLC) (1).**
- Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET-mutant medullary thyroid cancer (MTC) who require systemic therapy (1).
- **Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic RET fusion-positive thyroid cancer who require systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate) (1).**

- (1) This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trial(s)"

En Europe ce médicament est en cours d'évaluation, il est disponible par le biais d'ATU nominative en France dans les indications suivantes :

- Cancer Bronchique Non à Petites Cellules localement avancé ou métastatique exprimant une fusion positive de RET (*REarranged during Transfection*) ayant progressé après chimiothérapie cytostatique par un doublet de platine
- Carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET mutation positif, ayant progressé après un traitement par Vandetanib

Ce médicament n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

A ce jour, en Europe, aucun autre médicament ne dispose d'une AMM spécifiquement pour le traitement de tumeurs solides ayant une fusion du gène RET ou d'une mutation du gène RET.

- **Les comparateurs cliniquement pertinents de RETSEVMO (selpercatinib) sont, dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission :**
 - Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine, il n'existe pas de comparateur ciblant spécifiquement la fusion RET avec une AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents sont actuellement ceux cités dans le tableau.
 - Dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé ayant une mutation du gène RET, chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib (en 2^{ème} ligne), des alternatives (l'un des deux IMK non utilisé précédemment, chimiothérapie ou thérapie ciblée) sont susceptibles d'être utilisées hors AMM, selon avis de RCP, en pratique clinique. De la même façon, après un traitement antérieur par cabozantinib et vandétanib (en 3^{ème} ligne et plus) des alternatives (chimiothérapie ou thérapie ciblée) sont susceptibles d'être utilisées hors AMM, selon avis de RCP.
- **Les comparateurs cliniquement pertinents de RETSEVMO (selpercatinib) sont, dans le périmètre non retenu au remboursement :**
 - Dans le cancer de la thyroïde avancé (hors histologie médullaire) ayant une fusion du gène RET (indication non sollicitée au remboursement), chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et lenvatinib, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent (hormis les soins de support). Après échec du sorafénib (NEXAVAR), le lenvatinib (LENVIMA) est un CCP.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans les indications suivantes :

« RETSEVMO est un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué dans le traitement de :

- les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique présentant une fusion de RET ;
- les patients et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) présentant une mutation de RET nécessitant un traitement systémique ;
- les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer de thyroïde avancé ou métastatique présentant une fusion de RET nécessitant un traitement systémique et réfractaire à l'iode radioactif (si l'iode radioactif est approprié) »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier aucun pays ne prend en charge cette spécialité.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les données issues d'une étude de phase I/II (étude LIBRETTO-001) non comparative, multicentrique, d'escalade de dose et d'expansion.

Cette étude a été réalisée chez des patients atteints de tumeurs solides avancées dont principalement le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avec une altération moléculaire de RET (fusion ou mutation). Les inclusions dans cette étude sont toujours en cours.

Les données cliniques disponibles chez les enfants à partir de l'âge de 12 ans et âgés de moins de 18 ans qui ont un CMT avec mutation du gène RET sont issues de la même étude (LIBRETTO-001) qui autorisait l'inclusion de patients à partir de l'âge de 12 ans, elles sont très limitées.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude non comparative en présence d'une altération génétique de RET (fusion ou mutation) chez l'adulte et l'adolescent (LIBRETTO-001)

Référence	A Phase I/II Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03157128
Objectif principal de l'étude	Phase I Détermination de la dose maximale tolérée et de la dose recommandée pour la phase II. Phase II Détermination, pour chacune des 6 cohortes, du pourcentage de réponse objective (ORR) par un comité de revue indépendant (CRI) à l'aide du critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur).
Type de l'étude	Etude de phase I/II, multicentrique, chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) ayant une altération génétique de RET (fusion ou mutation) notamment :

	<ul style="list-style-type: none"> - des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) ayant une fusion de RET ; - des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) dont la tumeur présente une mutation de RET.
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1er patient inclus) : Mai 2017 <u>-toujours en cours d'inclusion.</u></p> <p>Dates de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 17 juin 2019, 16 décembre 2019 et 30 mars 2020.</p> <p>Etude conduite dans 65 centres dans 15 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 53 patients à la date de cut-off de décembre 2019).</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Phase I</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age \geq 18 ans (les patients pouvaient être inclus dès l'âge de 12 ans si le pays ou le site de l'étude l'autorisaient). ▪ Patients atteints d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique : <ul style="list-style-type: none"> - ayant progressé sous traitement ou étant intolérants au traitement standard, - ou pour lesquels aucun traitement standard n'existe, - ou qui selon l'investigateur ne sont pas candidats ou ne sont pas susceptibles de tolérer ou de tirer un bénéfice clinique important du traitement standard, - ou refusant le traitement standard. ▪ Maladie mesurable ou non mesurable tel que déterminé par le critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur). ▪ Statut ECOG de 0,1 ou 2 chez les patients âgés d'au moins 16 ans, ou LPS > 40% chez les patients âgés de moins de 16 ans sans détérioration soudaine dans les 2 semaines précédant l'administration de la première dose de traitement de l'étude. ▪ Espérance de vie d'au moins 3 mois. ▪ Les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur de multikinase (MKI) ayant une activité anti-RET pouvaient être inclus si le ou les traitements, la durée du traitement, le bénéfice clinique et la raison de l'arrêt du traitement (progression de la maladie, toxicité, intolérance) étaient documentés. ▪ Fonctions hématologique, hépatique et rénale compatibles avec l'inclusion dans l'étude. <p><i>A noter qu'une altération du gène RET n'est pas requise à l'inclusion. Elle est requise après une exposition pharmacocinétique adéquate.</i></p> <p>Phase II</p> <p>Les principaux critères d'inclusion de la phase II d'expansion étaient identiques aux critères d'inclusion de la phase I et complétés par les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohortes 1 (tumeurs solides à fusion RET positif) et 3 (CMT à mutation RET) : en échec ou intolérants au traitement standard²¹. ▪ Cohortes 2 et 4 : naïfs de traitement standard antérieur. ▪ Cohortes 1 à 4 : seuls les patients pour lesquels une altération génétique de RET a été mise en évidence dans le tissu tumoral (et non uniquement sur un échantillon de sang) pouvaient être inclus. Les patients atteints d'un CMT pouvaient être inclus en l'absence d'un test démontrant une altération génétique de RET dans le tissu tumoral si une telle démonstration à partir de cellules germinales était démontrée (=CMT héréditaire lié à RET démontré). ▪ Cohortes 1 à 4 : au moins une lésion mesurable telle que définie par RECIST 1.1 ou RANO, selon le type de tumeur et non irradiée auparavant (sauf si la progression de la ou des lésion(s) irradiée(s) a été documentée par radiographie). ▪ Cohorte 4 : progression radiologique au cours des 14 derniers mois. ▪ Cohorte 6 : patients répondant aux critères d'inclusion des cohortes 1 à 5 mais ayant été précédemment traités et ayant arrêté un ou plusieurs inhibiteur(s) sélectif(s) de RET en raison d'une intolérance (avec l'approbation préalable du promoteur).
Principaux critères de non-inclusion	<p>Phase I et II</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase II, cohortes 1 à 4 : avoir une altération génétique autre que celle de RET qui pourrait provoquer une résistance au traitement par selpercatinib.

²¹ Pour CBNPC : chimiothérapie à base de sel de platine (ou autre chimiothérapie si inéligible au sel de platine) et/ou PD-1/PD-L1. Pour CMT : cabozantinib et/ou vandetanib

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase II, cohortes 1 à 5 : avoir reçu un traitement par un ou plusieurs inhibiteur(s) sélectif(s) de RET (y compris expérimental). ▪ Avoir reçu un traitement expérimental ou un traitement anticancéreux (incluant la chimiothérapie, la thérapie biologique, l'immunothérapie, la médecine chinoise anticancéreuse ou les remèdes anticancéreux à base de plantes) au cours d'une période correspondant à 5 demi-vies ou de 2 semaines (selon la période la plus courte) ayant précédé l'administration prévue de la première dose de selpercatinib. Aucun traitement anticancéreux expérimental concomitant n'était autorisé. ▪ Chirurgie majeure (à l'exclusion de la mise en place d'un accès vasculaire) au cours des 4 semaines ayant précédé l'administration prévue de la première dose de selpercatinib. ▪ Radiothérapie dans un champ d'irradiation limité dans le cadre de soins palliatifs prévue dans la semaine suivant l'administration de la première dose de selpercatinib. Une radiothérapie irradiant plus de 30 % de la moelle osseuse ou dans un large champ d'irradiation devait être interrompue au moins 4 semaines avant l'administration de la première dose de selpercatinib. ▪ Toute toxicité supérieure au grade 1 CTCAE²² liée à l'administration d'un traitement antérieur non résolue à la date d'administration de la première dose de selpercatinib (à l'exception de l'alopécie et de la neuropathie de grade 2 liée à l'administration d'un traitement à base de platine).
Schéma de l'étude	<p>L'étude comprenait pour chacune des phases I et II :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ <u>une période d'inclusion</u> visant à s'assurer du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion ; ➢ <u>une période de traitement</u> ; ➢ <u>une période de suivi à long terme</u> : à partir de la date d'arrêt de traitement une visite de suivi de tolérance était prévue tous les 3 mois (+/- 1 mois) jusqu'à ce que le patient retire son consentement ou qu'il soit perdu de vue ou qu'il décède ou que l'étude prenne fin. <p>Concernant la phase II d'expansion, les patients atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques ayant une altération du gène RET dans la tumeur et/ou le sang (fusions ou mutations) ont été inclus dans l'une des six cohortes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 : Patients atteints d'une tumeur solide (CBNPC, thyroïde, colorectal, pancréas, etc. ...) ayant une fusion de RET ayant progressé sous traitement ou intolérant à ≥ 1 traitement standard antérieur (chimiothérapie à base de sel de platine (ou autre chimiothérapie si inéligible au sel de platine) et/ou PD-1/PD-L1) ; - Cohorte 2 : Patients atteints d'une tumeur solide ayant une fusion de RET et naïfs de traitement standard (incluant les CBNPC RET-positif) ; - Cohorte 3 : Patients atteints d'un CMT ayant une mutation de RET ayant progressé sous traitement ou intolérant à ≥ 1 traitement standard antérieur (cabozantinib et/ou vandétanib) ; - Cohorte 4 : Patients atteints d'un CMT ayant une mutation de RET et naïfs de traitement standard de première ligne (vandétanib ou cabozantinib) ou de tout autre inhibiteur de kinase ayant une activité anti-RET ; - Cohorte 5 : Patients répondant aux critères d'inclusion dans les cohortes 1 à 4 mais ayant une maladie non mesurable, patients atteints d'un CTM mais ne répondant pas aux critères d'inclusion dans les cohortes 3 ou 4, [...] ; - Cohorte 6 : Patients répondant aux critères d'inclusion dans les cohortes 1 à 5 mais ayant déjà reçu un anti-RET et l'ayant arrêté en raison d'une intolérance (après accord de l'investigateur).

²² Common Terminology Criteria for Adverse Events



Figure 1 : Schéma de l'étude LIBRETTO-001

<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Traitement de l'étude :</u> Quelle que soit la période considérée, selpercatinib était administré par voie orale sous forme de gélule ou de suspension / solution buvable.</p> <p>Phase I Les patients ont été inclus dans les cohortes 1 à 9 pour recevoir une dose fixe de selpercatinib de 20 mg en une prise par jour ou de 20 g, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg deux fois par jour.</p> <p>Phase II Tous les patients recevaient une dose fixe de selpercatinib de 160 mg deux fois par jour.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Les traitements de soutien standard suivants pouvaient être utilisés conformément aux directives de l'établissement et à la discrétion de l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les facteurs de croissance hématopoïétique dans l'objectif de traiter une neutropénie, une anémie ou une thrombocytopénie conformément aux directives de l'<i>American Society for Clinical Oncology</i> (mais pas pour la prophylaxie en C1) ; - les transfusions de globules rouges et de plaquettes ; - les médicaments antiémétiques, analgésiques et antidiarrhéiques ; - les médicaments de la déplétion électrolytique (calcium et magnésium) ; - les glucocorticoïdes (environ 10 mg par jour de prednisone ou équivalent, à moins qu'il n'existe une justification clinique convaincante pour une dose plus élevée, formulée par l'investigateur et approuvée par le promoteur) y compris les traitements de courte durée pour traiter l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques ; - le traitement substitutif de la thyroïde pour l'hypothyroïdie et les bisphosphonates, le dénosumab et d'autres médicaments pour le traitement de l'ostéoporose et la prévention des événements liés au squelette à partir de métastases osseuses et/ou l'hypoparathyroïdie ; - la poursuite de médicaments standards, y compris l'hormonothérapie pour les patients atteints du cancer de la prostate et du cancer du sein ; <p>Un traitement local (radiothérapie palliative ou chirurgie des métastases osseuses) pouvait être autorisé par le promoteur</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Phase I Dose maximale tolérée et dose recommandée pour la phase II</p> <p>Phase II Pourcentage de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle ou une réponse complète, déterminée par un comité de revue indépendant (CRI) à l'aide du critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur).</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Phase II <u>Critères secondaires de jugement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), <u>déterminée par l'investigateur</u> à l'aide du critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur) ;

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Régression tumorale définie comme la variation relative de la taille de la tumeur par rapport à la taille de référence déterminée par un CRI et par l'investigateur ; ▪ Durée de la réponse (DOR) déterminée par un CRI et par l'investigateur ; ▪ Délai avant toute réponse et meilleure réponse déterminée par un CRI et par l'investigateur ; ▪ Taux de bénéfice clinique (CBR) définis par le pourcentage de patients ayant atteints une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable (MS) pendant au moins 4 mois, déterminée par un CRI et par l'investigateur ; ▪ Survie sans progression (PFS) déterminée par un CRI et par l'investigateur ; ▪ Survie Globale ; ▪ Pourcentage de réponse objective sur les métastases cérébrales (CNS ORR), défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle ou une réponse complète sur les métastases cérébrales, déterminée par un CRI ; ▪ Durée de la réponse sur les métastases cérébrales (CNS DOR) déterminée par un CRI ; ▪ La fréquence, la sévérité et la relation entre les effets indésirables et les effets indésirables graves, les changements hématologiques et des valeurs de la chimie du sang, les évaluations des examens physiques, des signes vitaux et des ECG ; ▪ Les concentrations plasmatiques de selpercatinib et les paramètres pharmacocinétiques dont la Cmax et la Tmax. <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse biochimique définie par une modification de l'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) et de la Calcitonine chez les patients atteints d'un CMT ; - Qualité de vie et symptômes liés à la maladie mesurés par l'EORTC QLQ-C30 (adultes), le PedsQL pour les adolescents (13-17 ans), le PedsQL pour les enfants (12 ans) et les journaux quotidiens des patients (pour les patients atteints de CMT uniquement).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Phase I Le nombre total de patients à recruter pour la phase I dépendait du profil de sécurité observé. Si environ 15 patients étaient inscrits dans chaque cohorte de dose prévue (Cohortes 1 à 8), il était prévu d'inclure un total d'environ 120 patients dans la phase I d'escalade de dose.</p> <p>Phase II La taille d'échantillon a été calculée pour chaque cohorte. Concernant les cohortes 1 et 3 :</p> <p>Cohorte 1 (patients atteints d'un CBNPC RET-positif ayant progressé sous traitement ou intolérant à ≥ 1 traitement standard antérieur) : avec un ORR $\geq 50\%$ (analyse principale), il a été estimé qu'un échantillon de 55 patients permettrait d'atteindre la limite inférieure d'un intervalle de confiance binomial bilatéral exact à 95% (IC_{95%}) supérieure à 30% par rapport à l'ORR estimé avec une puissance statistique de 85%.</p> <p>Cohorte 3 (patients atteints d'un CMT RET-positif ayant progressé sous traitement ou intolérant à un traitement par cabozantinib et/ou vandétanib) : Avec un ORR $\geq 35\%$ (analyse principale), il a été estimé qu'un échantillon de 83 patients permettrait d'atteindre la limite inférieure d'un intervalle de confiance binomial bilatéral exact à 95% (IC_{95%}) supérieure à 20%²³ par rapport à l'ORR estimé avec une puissance statistique de 85%.</p> <p>Au total, il a été prévu d'inclure jusqu'à 850 patients dans la phase II d'expansion.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Populations d'analyse Différents ensembles d'analyse ont été définis a priori au protocole et au plan d'analyse statistique afin de permettre une évaluation de l'efficacité de selpercatinib en fonction du type histologique et des éventuels traitements précédemment reçus.</p>

²³ L'exclusion d'une limite de l'IC_{95%} inférieure à 30% est considérée comme cliniquement significative et conforme aux ORR observés avec les thérapies ciblées approuvées dans des populations de patients définies au niveau moléculaire et ayant échoué à des inhibiteurs de multikinase antérieurs (par exemple : cabozantinib)

► CBNPC à fusion RET positif (cohorte 1)

▪ Ensemble d'analyse principale (Primary Analysis Set ou PAS)

Le PAS comprend les 105 premiers patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) ayant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par chimiothérapie à base de platine et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.

▪ Ensemble d'analyse intégrée (Integrated Analysis Set ou IAS)

L'IAS comprend tous les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) ayant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib (y compris les patients inclus dans le PAS).

▪ **D'autres analyses supplémentaires (SAS1, SAS2, SAS3)** ont été effectués (notamment chez les patients de l'analyse IAS naïfs de traitement antérieur systémique ou chez ceux ayant reçu un traitement antérieur autre qu'une chimiothérapie à base de platine.

► CMT avec mutation RET positif (cohorte 3)

▪ Ensemble d'analyse principale (Primary Analysis Set ou PAS)

Le PAS comprend les 55 premiers patients atteints d'un CMT localement avancé ou métastatique ayant une mutation de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) ayant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par cabozantinib ou vandétanib et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.

▪ Ensemble d'analyse intégrée (Integrated Analysis Set ou IAS)

L'IAS comprend tous les patients atteints d'un CMT localement avancé ou métastatique ayant une mutation de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) ayant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par cabozantinib ou vandétanib et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib (y compris les patients inclus dans le PAS).

▪ **D'autres analyses supplémentaires (SAS1, SAS2, SAS3)** ont été effectués notamment chez les patients de l'analyse IAS n'ayant pas reçu de traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib (i.e. n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur ou ayant reçu un autre traitement que le cabozantinib ou le vandétanib).

▪ Population de l'analyse de la tolérance

La population de l'analyse de la tolérance comprend tous les patients inclus dans l'étude LIBRETTO-001 et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.

► CT avec fusion RET positif

Non renseigné

Principaux amendements au protocole :

Le protocole initial en date du 1^{er} mars 2017 a été amendé à 7 reprises avec des modifications notamment dans le design de l'étude (phase I/II), la composition des cohortes, le plan d'analyse statistique.

Résultats

Cette étude est en cours d'inclusion (environ 850 patients à inclure). Une première analyse intermédiaire du 17 juin 2019 était prévue au protocole. Deux autres extractions de base ont été effectuées (cut-off du 16 décembre 2019 et du 30 mars 2020) à la demande des agences réglementaires et autorisées par le protocole²⁴.

Les données présentées sont issues du cut-off du 16 décembre 2019 pour lequel l'intégralité des données relatives aux caractéristiques des patients et de leur maladie, l'exposition au traitement ainsi qu'à l'efficacité et à la tolérance de selpercatinib est disponible. A titre informatif des données

²⁴ Ces cut-off ont été effectués à la demande des agences réglementaires et n'ont pas conduit à la rédaction de rapport d'étude clinique (CSR).

du cut-off du 30 mars 2020 (données parcellaires) avec un suivi supplémentaire de 3,5 mois sont aussi rapportées.

Enfin, seuls les résultats d'efficacité issus de l'analyse principale PAS (Primary Analysis Set) et IAS (Integrated Analysis Set), dans la population de l'AMM, sont rapportés.

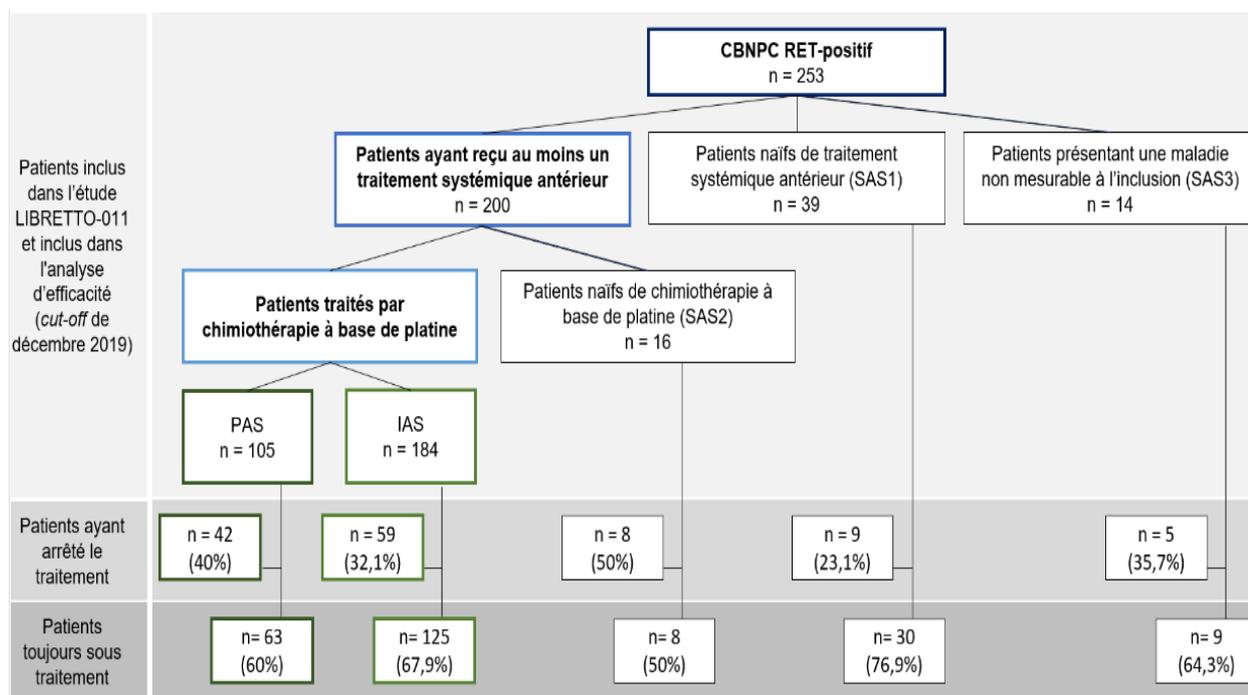
▪ **Cancer bronchique non à petites cellules avec fusion RET**

► **Effectifs**

A la date de cut-off du 16 décembre 2019, 253 patients ont été inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion de RET et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 6 mois à partir de la date d'administration de la première dose de selpercatinib.

Parmi ces patients inclus, 184 patients ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine ont été intégrés dans l'analyse d'efficacité IAS et 105 patients (premiers patients inclus de manière consécutive) ont intégré l'analyse PAS.

Figure 2 : LIBRETTO-001 – CBNPC RET-positif – Répartition des patients



► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Les patients inclus étaient en majorité des femmes (respectivement dans l'analyse PAS 59,0% et dans l'analyse IAS 57,1%), avec un âge médian de 61 et 62 ans. Plus des deux tiers des patients étaient non-fumeurs (respectivement 71,4% et 67,9%) et majoritairement avec un état ECOG 0 ou 1 pour environ 98% d'entre-eux.

Dans l'analyse PAS et IAS, la majorité des patients avaient un CBNPC non-épidermoïde (90/105 et 161/184 patients) et un seul patient avait un CBNPC épidermoïde, 12 et 19 patients étaient de type histologique inconnu. Les patients étaient en majorité à un stade métastatique ou avancé (plus de 98% à un stade III ou IV de la maladie). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie à un stade métastatique était de 20,4 et 19,5 mois respectivement et un tiers des patients (36,2% et 33,2% respectivement) avaient des métastases cérébrales à l'inclusion.

Tableau 2 : LIBRETTO-001 - CBNPC RET-positif - Caractéristiques démographiques des patients

n (%)	Analyse PAS n = 105	Analyse IAS n = 184
Age (années)		
Moyenne	58,6	59,4
Ecart-type	11,9	11,8
Médiane	61,0	62,0
[Min ; Max]	[23 ; 81]	[23 ; 81]
Classes d'âge, n (%)		
[18-44] ans	17 (16,2)	26 (14,1)
[45-64] ans	52 (49,5)	89 (48,4)
[65-74] ans	30 (28,6)	54 (29,3)
≥ 75 ans	6 (5,7)	15 (8,2)
Sexe, n (%)		
Homme	43 (41,0)	79 (42,9)
Femme	62 (59,0)	105 (57,1)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasien	55 (52,4)	86 (46,7)
Africain ou Afro-Américain	5 (4,8)	9 (4,9)
Asiatique	40 (38,1)	82 (44,6)
Autres/Manquants	5 (4,8)	7 (3,8)
IMC Kg/m²		
n	103	181
Moyenne	24,4	24,6
Ecart-type	4,8	5,1
Médiane	23,2	23,3
[Min ; Max]	[17,3 ; 43,7]	[15,7 ; 45,3]
Statut de performance ECOG, n (%)		
0	31 (29,5)	66 (35,9)
1	72 (68,6)	114 (62,0)
2	2 (1,9)	4 (2,2)
Statut tabagique, n (%)		
Non-fumeur	75 (71,4)	125 (67,9)
Ancien fumeur	29 (27,6)	55 (29,9)
Fumeur	1 (1,0)	4 (2,2)

Tableau 3 : LIBRETTO-001 - CBNPC RET-positif - Caractéristiques de la maladie

n (%)	PAS n = 105	IAS n = 184
Type histologique		
Adénocarcinome	90 (85,7)	161 (87,5)
Carcinome Epidermoïde	1 (1,0)	1 (0,5)
Autre	2 (1,9)	3 (1,6)
Inconnu	12 (11,4)	19 (10,3)
Stade au diagnostic, n (%)		
I, IA, IB	1 (1,0)	2 (1,1)
II, IIA, IIB	0	2 (1,1)
IIIA, IIIB, IIIC	3 (2,9)	10 (5,4)
IV, IVA, IVB, IVC	101 (96,2)	170 (92,4)
Non renseigné	0	0
Temps depuis le diagnostic, mois		
Moyenne	36,3	34,6
Ecart-type	29,1	30,7
Médiane	30,1	24,2
[Min ; Max]	[1,5 ; 142,3]	[1,5 ; 164,8]
Antécédant de métastases, n (%)		
Oui	103 (98,1)	179 (97,3)
Non	2 (1,9)	5 (2,7)
Temps depuis le diagnostic du stade métastatique de la maladie, mois		
n	103	179

Moyenne	28,1	25,7
Ecart type	22,8	22,2
Médiane	20,40	19,50
[Min ; Max]	[1,5 ; 100,8]	[1,0 ; 108,1]
Au moins une lésion mesurable (selon l'investigateur), n (%)		
Oui	104 (99,0)	183 (99,5)
Non	1 (1,0)	1 (0,5)
Etendue de la tumeur (selon l'investigateur), mm		
n	104	183
Moyenne	72,4	67,2
Ecart-type	49,1	49,5
Médiane	60,0	54,6
[Min ; Max]	[10,2 ; 248,2]	[10,0 ; 297,0]
Métastases cérébrales (selon l'investigateur), n (%)		
Oui	38 (36,2)	61 (33,2)
Non	67 (63,8)	123 (66,8)

La détection de la fusion RET n'a pas été centralisée dans l'étude.

La fusion du gène RET a été en majorité identifiée par la technique NGS (Next-Génération Sequencing) sur prélèvement tumoral chez 81,0% des patients dans l'analyse PAS et 84,8% dans l'analyse IAS.

Le partenaire de fusion le plus fréquent était KIF5B (56,2 % dans l'analyse PAS et 61,4% dans l'analyse IAS) suivi de CCDC6 (22,9 % et 22,8%) et de NCOA4 (1,9% et 2,2%).

Tableau 4 : LIBRETTO-001 - CBNPC RET-positif -détection de la fusion RET

n (%)	PAS n = 105	IAS n = 184
Partenaire de fusion		
KIF5B	59 (56,2)	113 (61,4)
CCDC6	24 (22,9)	42 (22,8)
NCOA4	2 (1,9)	4 (2,2)
Autre	8 (7,6)	11 (6,0)
Inconnu	12 (11,4)	14 (7,6)
Méthode de testing		
NGS sur prélèvement tumoral	85 (81,0)	156 (84,8)
PCR sur prélèvement tumoral	2 (1,9)	3 (1,6)
NGS sur prélèvement sanguin	9 (8,6)	16 (8,7)
FISH sur prélèvement tumoral	9 (8,6)	9 (4,9)

Tous les patients de l'analyse PAS (n=105) et IAS (n=184) avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur dont un traitement antérieur par chimiothérapie à base de platine, avec un nombre médian de 3 [1-15] et 2 [1-15] lignes de traitements systémiques antérieurs et 59 patients (56,2%) et 84 (45,7%) patients avaient reçu 3 lignes ou plus de traitement.

Parmi les traitements antérieurs reçus, selon l'analyse PAS (n=105) et IAS (n=184), 58 (55,2%) et 100 (54,3%) patients avaient reçu un traitement systémique par anti-PD1, et 50 (47,6%) et 67 (36,4%) patients un traitement systémique par inhibiteur multikinase.

Tableau 5 : LIBRETTO-001 - CBNPC RET-positif traitements antérieurs

n (%)	Patients ayant reçu au moins un traitement antérieur dont un traitement par chimiothérapie à base de platine	
	PAS n = 105	IAS n = 184
Traitement systémique antérieur, n (%)		
Chimiothérapie à base de platine	105 (100)	184 (100)
Anti-PD-1	58 (55,2)	100 (54,3)
Inhibiteur multikinase	50 (47,6)	67 (36,4)
Nombre de traitements systémiques antérieurs, n (%)		
Moyenne	3,2	2,8
Ecart type	2,3	2,0

Médiane	3,0	2,0
[Min ; Max]	[1 ; 15]	[1 ; 15]
0	0	0
[1 ;2]	46 (43,8)	100 (54,3)
≥ 3	59 (56,2)	84 (45,7)
Radiothérapie antérieure, n (%)		
Oui	62 (59,0)	103 (56,0)
Non	43 (41,0)	81 (44,0)
Chirurgie oncologique antérieure, n (%)		
Oui	52 (49,5)	87 (47,3)
Non	53 (50,5)	97 (52,7)

► Résultats au cut-off du 16 décembre 2019

Critère de jugement principal : Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI a été de 63,8% (67/105) IC_{95%} [53,9 ; 73,0] dont 2 (1,9%) réponses complètes d'après l'analyse PAS et de 56,5% (104/184) IC_{95%} [49,0 ; 63,8] dont 6 (3,3%) réponses complètes d'après l'analyse IAS.

	Patients ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur dont un traitement par chimiothérapie à base de platine			
	PAS n = 105		IAS n = 184	
	CRI	Investigateur	CRI	Investigateur
Taux de réponse objective (ORR = RC + RP)				
n (%)	67 (63,8)	73 (69,5)	104 (56,5)	115 (62,5)
IC _{95%}	[53,9 ; 73,0]	[59,8 ; 78,1]	[49,0 ; 63,8]	[55,1 ; 69,5]
Meilleure réponse globale, n (%)				
Réponse complète (RC)	2 (1,9)	2 (1,9)	6 (3,3)	2 (1,1)
Réponse partielle (RP)	65 (61,9)	71 (67,6)	98 (53,3)	113 (61,4)
Maladie Stable (MS)	30 (28,6)	25 (23,8)	69 (37,5)	54 (29,3)
Progression de la maladie (MP)	4 (3,8)	2 (1,9)	4 (2,2)	4 (2,2)
Non évaluable	4 (3,8)	5 (4,8)	7 (3,8)	8 (4,3)
Taux de bénéfice clinique (RC + RP + MS depuis au moins 4 mois)				
n (%)	89 (84,8)	91 (86,7)	155 (84,2)	157 (85,3)
IC _{95%}	[76,4 ; 91,0]	[78,6 ; 92,5]	[78,2 ; 89,2]	[79,4 ; 90,1]

Principaux critères secondaires :

- La durée médiane de réponse selon le CRI a été de 17,5 mois IC_{95%} [12,1 ; NE] avec une durée médiane de suivi de la réponse de 12,1 mois selon l'analyse PAS, et des résultats similaires selon l'analyse IAS. Selon l'investigateur la durée médiane de réponse a été de 20,3 mois (IC_{95%} [15,6 ; 24,0]) selon l'analyse PAS et IAS.
- La médiane de survie sans progression selon le CRI a été de 16,5 mois (IC_{95%} [13,7 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de 13,9 mois selon l'analyse PAS et de 19,3 mois (IC_{95%} [13,9 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de 11 mois selon l'analyse IAS. Selon l'investigateur, la médiane de survie sans progression a été de 18,4 mois (IC_{95%} [16,4 ; 24,8]) avec une durée médiane de suivi de 16,4 mois d'après l'analyse PAS et de 18,4 mois (IC_{95%} [16,5 ; 24,8]) avec une durée médiane de suivi de 11 mois d'après l'analyse IAS.
- La survie globale n'a pas été atteinte que ce soit selon que l'évaluation ait été réalisée par le CRI ou l'investigateur et que l'on considère l'analyse PAS ou IAS.

Au cut-off du 30 mars 2020 (avec 3,5 mois supplémentaires) :

- Le taux de réponse objective, d'après le CRI, lors du traitement par selpercatinib a été, d'après le CRI, de 63,8% (IC_{95%} [53,9 ; 73,0]) pour l'analyse PAS (n=105) et de 58,2% (IC_{95%} [50,7 ; 65,4]) pour l'analyse IAS (n=218).
- La durée médiane de réponse, d'après le CRI, a été de respectivement de 17,5 mois (IC_{95%} [12,1 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de 15,7 mois selon l'analyse PAS (n=105) et 17,5 mois (IC_{95%} [12,5 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de la réponse de 12,0 mois selon l'analyse IAS (n=218).

- La durée médiane de PFS a été de respectivement 19,3 mois IC_{95%} [13,9 ; NE] avec une durée de suivi médiane de 16,8 mois selon l'analyse PAS (n=105) et 19,3 mois (IC_{95%} [16,5 ; NE] avec une durée de suivi médiane de 13,8 mois selon l'analyse IAS (n=218).
- La durée médiane de survie globale n'a toujours pas été atteinte.

Réponse sur les métastases et lésions cérébrale : Parmi les 105 patients avec un CBNPC ayant une fusion du gène RET (de l'ensemble d'analyse PAS), 11 avaient des métastases du SNC mesurables à l'inclusion, d'après l'évaluation du comité de revue indépendant. Compte tenu du très faible effectif, les résultats sont rapportés à titre purement exploratoire : 10/11 patients ont eu une réponse objective cérébrale et la durée de réponse objective a été de 10,1 mois.

Analyse en sous-groupe sur le critère de jugement principal

Les résultats des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal sont présentés à titre informatif en annexe.

Analyse en sous-groupe : Sous-groupe de patients ayant reçu un traitement par immunothérapie anti-PD-1/anti-PD-L1, de manière séquentielle ou concomitamment à une chimiothérapie à base de platine

Parmi les 184 patients de l'ensemble d'analyse principale (IAS), 100 patients avaient reçu un traitement par immunothérapie (anti-PD-1 ou anti-PD-L1) de manière séquentielle ou concomitamment à une chimiothérapie à base de platine.

Chez ces 100 patients, il a été suggéré un taux de réponse objective (RC + RP) de 60% (IC_{95%} [50,7 ; 70,6]) selon le CRI et de 61% (IC_{95%} [49,7 ; 69,7]) selon l'investigateur.

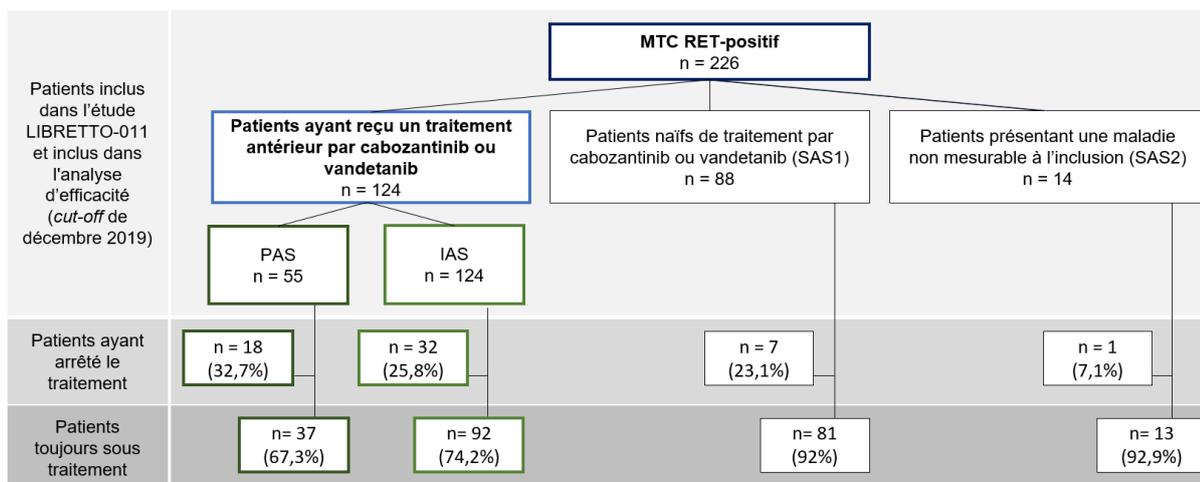
La durée médiane de réponse a été non atteinte d'après le CRI et de 20,3 mois (IC_{95%} [13,8 ; 21,2]) d'après l'investigateur.

▪ Cancer médullaire de la thyroïde avec mutation RET

► Effectifs

A la date de cut-off du 16 décembre 2019, 226 patients atteints d'un CMT localement avancé ou métastatique ayant une mutation de RET (RET-positif) avaient été inclus dans l'étude LIBRETTO-001. Parmi eux, 124 patients avaient reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandetanib et avaient bénéficié d'un suivi d'au moins 6 mois à partir de la date d'administration de la première dose de selpercatinib et ont ainsi été inclus dans l'analyse d'efficacité.

Figure 3 : LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - Répartition des patients



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion dans l'étude LIBRETTO-001, les patients de l'analyse PAS atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde avec une mutation RET avaient un âge médian de 57 ans [17- 84 ans], et 1 patient avait moins de 18 ans. Il s'agissait majoritairement d'hommes (65,5 %). L'indice de

performance ECOG rapporté était de 0-1 chez 52 (94,5 %) patients ou de 2 chez 3 (5,5 %) patients et 54 (98,2%) des patients étaient atteints d'un cancer métastatique.

Parmi les patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib, le nombre médian de lignes de traitements systémiques antérieurs a été de 2 [1-8].

Tableau 6 : LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - caractéristiques démographiques des patients

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
Age, (années)		
Médiane	57,0	57,5
[Min ; Max]	[17 ; 84]	[17 ; 90]
Classes d'âge, n (%)		
≤18 ans	1 (1,8)	1 (0,8)
[18-44] ans	9 (16,4)	21 (16,9)
[45-64] ans	27 (49,1)	59 (47,6)
[65–74] ans	12 (21,8)	32 (25,8)
≥ 75 ans	6 (10,9)	11 (8,9)
Sexe, n (%)		
Homme	36 (65,5)	81 (65,3)
Femme	19 (34,5)	43 (34,7)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasien	49 (89,1)	111 (89,5)
Africain ou Afro-Américain	1 (1,8)	2 (1,6)
Asiatique	0	1 (0,8)
Autre/Non renseigné	5 (9,1)	10 (8,1)
IMC, kg/m²		
n	55	120
Médiane	24,24	23,02
[Min ; Max]	[16,4 ; 59,1]	[15,2 ; 59,1]
Statut de performance ECOG, n (%)		
0	11 (20,0)	31 (25,0)
1	41 (74,5)	84 (67,7)
2	3 (5,5)	9 (7,3)

Tableau 7 : LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - Caractéristiques de la maladie

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
Stade au diagnostic, n (%)		
≤ III	1 (1,8)	3 (2,4)
IIIA	1 (1,8)	1 (0,8)
IV	51 (92,7)	117 (94,4)
Non renseigné	2 (3,6)	3 (2,4)
Ancienneté du diagnostic, mois		
Médiane	65,3	61,9
[Min ; Max]	[3,3 ; 417,9]	[3,3 ; 454,6]
Maladie métastatique, n (%)		
Oui	54 (98,2)	123 (99,2)
Non	1 (1,8)	1 (0,8)
Ancienneté du diagnostic de la maladie métastatique, mois		
Médiane	43,3	50,0
[Min ; Max]	[3,3 ; 299,9]	[0,5 ; 299,9]
Diarrhée à l'inclusion, n (%)		
Oui	33 (60,0)	77 (62,1)
Non	22 (40,0)	47 (37,9)
Calcitonine (pg/ml)		
n	54	123
Médiane	6 364,5	4 969,0

[Min ; Max]	[66 ; 169 521]	[1 ; 200 000]
ACE (ng/ml)		
n	55	124
Médiane	151,90	133,55
[Min ; Max]	[2,3 ; 12 412,0]	[1,7-12 412,0]
Charge tumorale, au moins une lésion mesurable (par l'investigateur), n (%)		
Oui	53 (96,4)	122 (98,4)
Non	2 (3,6)	2 (1,6)

Tableau 8 : LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - Traitements antérieurs

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
Traitement systémique antérieur, n (%)		
Oui	55 (100,0)	124 (100,0)
Inhibiteurs multikinase	55 (100,0)	124 (100,0)
Cabozantinib	37 (67,3)	72 (58,1)
vandétanib	42 (76,4)	96 (77,4)
Sorafenib	2 (3,6)	6 (4,8)
Lenvatinib	8 (14,5)	12 (9,7)
Autre	10 (18,2)	16 (12,9)
Chimiothérapie	7 (12,7)	15 (12,1)
À base de sels de platine	2 (3,6)	2 (1,6)
À base de taxanes	1 (1,8)	3 (2,4)
Iode radioactif	0	0
Anti-PD1	8 (14,5)	11 (8,9)
Autre traitement systémique	8 (14,5)	18 (14,5)
Non	0	0
Nombre de traitements systémiques antérieurs, n (%)		
Moyenne	2,2	2,1
Ecart-type	1,4	1,4
Médiane	2,0	2,0
[Min ; Max]	[1 ; 8]	[1 ; 8]
0	0	0
[1 ;2]	37 (67,3)	89 (71,8)
≥ 3	18 (32,7)	35 (28,2)
Radiothérapie antérieure, n (%)		
Oui	33 (60,0)	67 (54,0)
Non	22 (40,0)	57 (46,0)
Chirurgie oncologique antérieure, n (%)		
Oui	50 (90,9)	112 (90,3)
Non	5 (9,1)	12 (9,7)

La détection de la mutation RET n'a pas été centralisée dans l'étude.

La mutation du gène RET a été en majorité identifiée par la technique NGS (Next-Génération Sequencing) sur prélèvement tumoral chez 78,2% des patients dans l'analyse PAS et 79,0% dans l'analyse IAS. Il s'agissait d'une mutation M918T sur l'exon 16 du gène RET pour près des deux tiers d'entre eux (60,0% et 62,9% respectivement dans le PAS et l'IAS).

Tableau 9 : LIBRETTO-001 - CMT RET-positif - Caractéristiques moléculaires de la mutation de RET

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
Type de mutation de RET, n (%)¹		
M918T	33 (60,0)	78 (62,9)
Mutation extracellulaire de la cystéine	7 (12,7)	21 (16,9)
V804 M/L	5 (9,1)	8 (6,5)
Autre	10 (18,2)	17 (13,7)
Méthode de testing, n (%)		
NGS sur prélèvement tumoral	43 (78,2)	98 (79,0)

	Patients ayant reçu un traitement antérieur par cabozantinib ou vandétanib	
	PAS n = 55	IAS n = 124
PCR sur prélèvement tumoral	9 (16,4)	17 (13,7)
NGS sur prélèvement sanguin	2 (3,6)	4 (3,2)
Autre	1 (1,8)	5 (4,0)

► Résultats au cut-off du 16 décembre 2019

Critère de jugement principal

A cette date d'analyse, chez les patients ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib, le taux de réponse objective lors du traitement par selpercatinib a été :

- de 69,1% (IC_{95%} [55,2 ; 80,9]) selon le CRI (critère de jugement principal) pour les 55 premiers patients (PAS) et de 67,7% (IC_{95%} [58,8 ; 75,9]) selon le CRI pour l'ensemble des 124 patients inclus dans l'analyse d'efficacité (IAS).
- de 61,8% (IC_{95%} [47,7 ; 74,6]) selon l'investigateur pour les 55 premiers patients (PAS) et de 58,9% (IC_{95%} [49,7 ; 67,6]) pour l'ensemble des 124 patients inclus dans l'analyse d'efficacité (IAS).

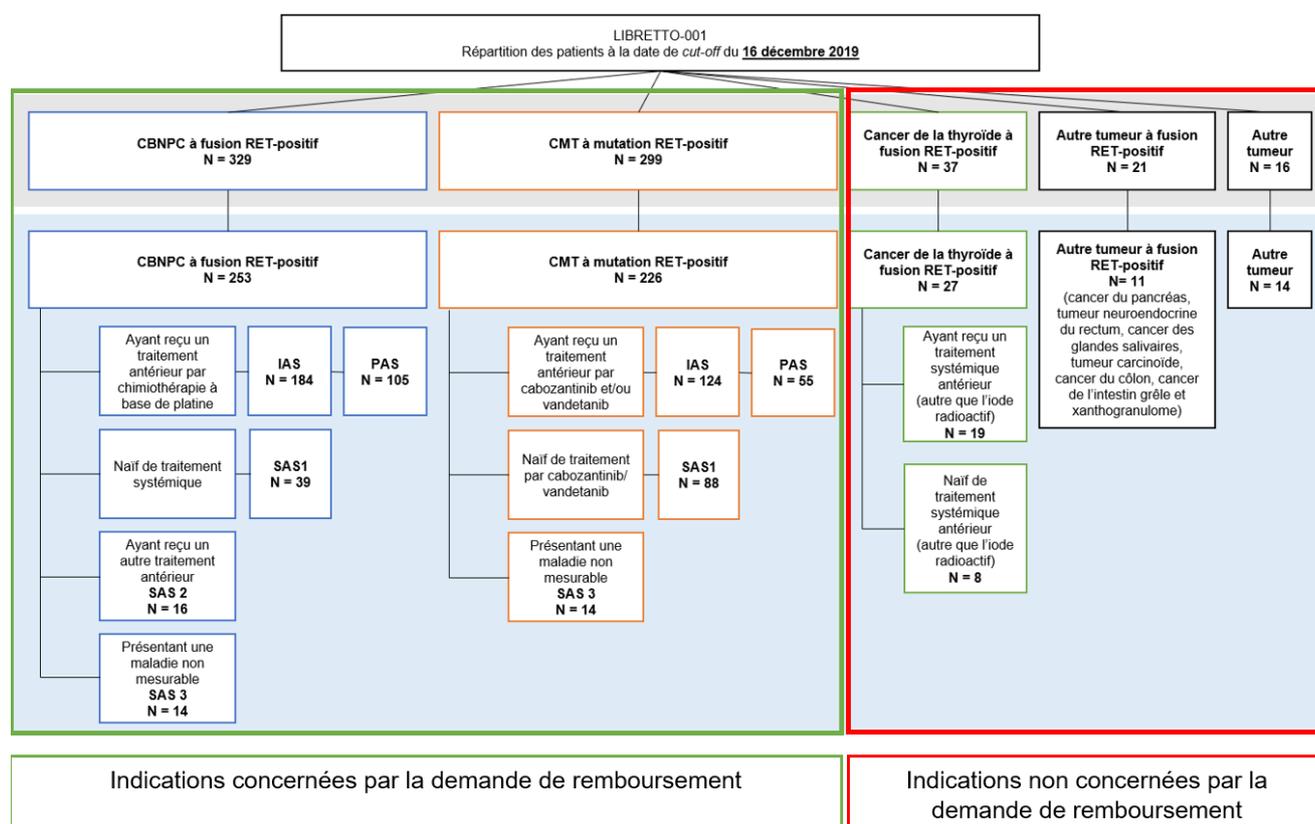
Parmi les critères de jugement secondaires :

- la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte que ce soit selon que l'évaluation ait été réalisée par l'investigateur ou le CRI et que l'on considère l'analyse PAS ou l'IAS.
- la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte selon le CRI que l'on considère l'analyse PAS ou l'IAS. Selon l'investigateur, elle a été de 27,4 mois IC_{95%} [13,7 ; NE] d'après l'analyse PAS avec un suivi médian de 16,7 mois, et de 27,4 mois IC_{95%} [16,4 ; NE] d'après l'analyse IAS avec un suivi médian de 13,2 mois.
- la survie globale n'a pas été atteinte que ce soit selon que l'évaluation ait été réalisée par l'investigateur ou le CRI et que l'on considère l'analyse PAS ou l'IAS.

Au cut-off du 30 mars 2020 (avec 3,5 mois supplémentaires)

Après un suivi supplémentaire de 3,5 mois de ces mêmes patients (cut-off du 30 mars 2020), les résultats d'efficacité étaient comparables en termes de taux de réponse objective (69,1% d'après l'analyse PAS et 70,2% d'après l'analyse IAS), de durée médiane de la réponse (non atteinte) et de durée médiane de survie sans progression (non atteinte). La durée médiane de survie globale a été de 33,3 mois (IC_{95%} [33,2 ; NE]) d'après l'analyse PAS et IAS.

▪ **Cancer de la thyroïde avec fusion RET (indication non sollicitée au remboursement)**



Parmi les patients atteints d'un cancer de la thyroïde ayant une fusion du gène RET prétraité par un traitement systémique autre que l'iode radioactif et inclus dans l'étude clinique LIBRETTO-001, **19 patients** ont pu être suivis pendant au moins 6 mois et ont été jugés éligibles pour l'évaluation de l'efficacité.

- le taux de réponse objective lors du traitement par selpercatinib a été de 15/19 patients (78,9% IC_{95%} [54,4 ; 93,9]) selon le comité de revue indépendant (critère de jugement principal) et de 11/19 (57,9% IC_{95%} [33,5 ; 79,7]) selon l'investigateur
- la durée médiane de réponse selon le CRI était de 18,4 mois (IC_{95%} [7,6 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de la réponse de 17,5 mois. La durée médiane de réponse selon l'investigateur n'a pas été atteinte (IC_{95%} [9,5 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de la réponse de 17,5 mois.
- la durée médiane de survie sans progression selon le CRI a été de 20,1 mois (IC_{95%} [9,4 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de 13,7 mois. Selon l'investigateur elle n'a pas été atteinte.
- la durée médiane de survie globale n'a pas été atteinte (IC_{95%} [15,5 ; NE]) avec une durée médiane de suivi de 19,5 mois.

Ces résultats sont difficilement interprétables en raison de l'effectif limité (n<20) de la cohorte de patients, dans cette indication.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LIBRETTO-001 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) en tant que critère de jugement exploratoire à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Par ailleurs, une évaluation de la diarrhée induite par les traitements systémiques a été réalisée en tant que critère de jugement exploratoire à l'aide du questionnaire mSITDAT, uniquement chez les patients avec un cancer médullaire de la thyroïde.

Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - quality of life questionnaire - C30) est un auto-questionnaire de 30 items sur 3 échelles de score évaluant respectivement la qualité de vie globale, 5 domaines fonctionnels (capacité physique, capacité à travailler, état cognitif, état émotionnel et fonctionnement social) et 9 domaines symptomatiques (asthénie, nausées/vomissements, douleur, dyspnée, troubles du sommeil, perte d'appétit, constipation, diarrhée, impact financier de la maladie et du traitement).

Le questionnaire d'évaluation de la diarrhée mSTIDAT²⁵ utilisé est une version modifiée de 11 items évaluant la présence et la sévérité de la diarrhée, la fréquence, les symptômes associés à la diarrhée et la qualité de vie.

Compte tenu du caractère ouvert et non comparatif de l'étude, des données disponibles issues d'analyses exploratoires sur un nombre limité de patients, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur les résultats de l'évaluation de la qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude de phase I/II (LIBRETTO-001)

Les données de tolérance sont décrites ci-après à deux dates d'extraction (16 décembre 2019 et 30 mars 2020) chez des patients relevant de différentes indications, et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib au cours de l'étude de phase I/II. A noter que cette population incluse dans l'analyse de tolérance est hétérogène en termes notamment d'âge (5-90 ans), de type du cancer, de dose administrée (20 mg/jour à 240 mg/jour).

► Au 16 décembre 2019

Tous les patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement à la date du *cut-off* du 16 décembre 2019 ont été inclus dans l'analyse de la tolérance c'est-à-dire 702 patients.

Tableau 10 : LIBRETTO-001 - Patients inclus dans l'analyse de tolérance

Etude	Profil des patients	Nombre de patients
LIBRETTO-001 Patients traités par selpercatinib à la date de <i>cut-off</i> du 16 décembre 2019	CBNPC à fusion RET-positif	329 (46,9%)
	CMT à mutation RET-positif	299 (42,6%)
	Cancers de la thyroïde à fusion RET-positif	37 (5,3%)
	Autres cancers à fusion RET-positif	21 (3,0%)
	Autres cancers	16 (2,3%)
	Total	702

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) avec RETSEVMO (selpercatinib) ont été la sécheresse buccale (38,7%), la diarrhée (36,2%), l'hypertension (35,0%), l'augmentation des ASAT (29,9%), l'augmentation des ALAT (28,6%), la fatigue (28,1%), la constipation (25,4%), l'œdème périphérique (23,5%), les céphalées (22,9%) et les nausées (22,6%).

Sur les 702 patients ayant reçu au moins une dose de selpercatinib, 56,3 % des patients ont rapporté au moins un EI de grade 3 ou 4 dont 48,6 % un EI de grade 3 et 7,7% un EI de grade 4.

Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents ($>5\%$) ont été l'hypertension artérielle (17,5%), l'augmentation des ALAT (9,1%), l'augmentation des ASAT (7,4%) et l'hyponatrémie (5,1%).

Trente-sept patients (5,3%) ont définitivement arrêté le traitement par selpercatinib en raison de la survenue d'un EI.

Environ un tiers (33,3 %) des patients ont eu au moins un EI grave. Les EI graves les plus fréquents ont été la pneumonie (3,0%), l'augmentation des ALAT, l'augmentation des ASAT, la dyspnée et l'hyponatrémie (1,7% chacun).

Enfin, 27 patients sont décédés dont 13 des suites d'une progression de la maladie et un patient d'une cause inconnue. Pour les 13 autres patients, le décès a été attribué à la survenue d'EI : un

²⁵ Lui M, Gallo-Hershberg D, DeAngelis C. Development and validation of a patient-reported questionnaire assessing systemic therapy induced diarrhea in oncology patients. Health and Quality of Life Outcomes. 2017 Dec;15(1):249

arrêt cardiaque (2 patients), une insuffisance respiratoire (2 patients), une septicémie, une insuffisance cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une hémorragie post-chirurgicale, une hémoptysie, une hémorragie cérébrale, une obstruction gastrique, un syndrome de défaillance multiviscérale et une hernie cérébrale (1 chacun). Aucun n'a été considéré comme lié au selpercatinib par l'investigateur (étude ouverte).

Tableau 11 : LIBRETTO-001 - Résumé des événements indésirables (EI)

n (%)	CBNPC RET-positif n = 329	CMT RET-positif n = 299	Total n = 702
Patients avec ≥ 1 EI	325 (98,8)	297 (99,3)	695 (99,0)
Patients avec \geq EI de grade 3 ou 4	184 (55,9)	168 (56,2)	395 (56,3)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	21 (6,4)	11 (3,7)	37 (5,3)
Patients avec ≥ 1 EI grave	118 (35,9)	89 (29,8)	234 (33,3)
EI ayant entraîné le décès	12 (3,6)	6 (2,0)	21 (3,0)

Événements indésirables d'intérêt particulier

Augmentation des transaminases

Au moins un EI d'élévation des ASAT ou d'élévation des ALAT a été rapporté chez respectivement 29,9% et 28,6% des patients par l'investigateur

Pour 103 patients ces EI ont été considérés de grade 3 et pour 13 patients de grade 4. Pour 24 patients ces EI ont été jugés grave.

Cinq patients ont dû définitivement arrêter le traitement par selpercatinib.

Des élévations des ALAT ont été rapportées chez 50,9% des patients dont 7,5% de grade 3 ou 4 et les élévations des ALAT ont été rapporté chez 44,7% des patients dont 9,1% de grades 3 ou 4

Hypersensibilités

Au total, 30/702 patients (4,3%) dont 25 traités par selpercatinib pour un CBNPC RET-positif ont présenté au moins un EI « hypersensibilité ». Pour onze de ces patients, ces EI ont été considérés de grade 3 et pour 12 de ces patients, ces EI ont été jugés graves (tous ont été traités par selpercatinib pour un CBNPC RET-positif).

Hypertension artérielle

Au total, 252/702 patients (35,9%) ont présenté au moins une élévation de la pression artérielle au cours du traitement par selpercatinib. Pour près de la moitié de ces patients, ces élévations de la pression artérielle ont été considérées de grade 3²⁶ ou 4 (seul 1 patient a eu un grade 4) et pour 6 patients cet EI a été jugé grave.

Allongement du QT

L'EI « allongement de l'intervalle QT » a été observé chez 116/702 patients (16,5%) parmi lesquels 90 (77,6%) ont été considérés comme relié au selpercatinib par l'investigateur. La plupart des patients ont présenté un EI de grade 1 (40/116 soit 34,5%) ou de grade 2 (48/116 soit 41,4%).

Le risque de développer de potentielles arythmies cardiaques due à un allongement de l'intervalle QT a été intégré dans le PGR de selpercatinib et des recommandations à ce sujet figurent dans le RCP.

► Au 30 mars 2020²⁷

A la date du cut-off du 30 mars 2020, 746 patients ont reçu au moins une dose de selpercatinib (RETSEVMO) soit 44 patients supplémentaires par rapport au précédent cut-off.

A cette date des événements indésirables (EI) sont survenus chez 740 patients (99,2%) de tous grades.

Plus de la moitié, 445 patients (59,7%) ont eu des EI de grades ≥ 3 . Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents (>5%) ont été : l'hypertension (19,2%), l'augmentation des ALAT (9,8%) et l'augmentation des ASAT (8,3%).

²⁶ Une hypertension de grade 3 est définie par une pression artérielle systolique maximale supérieure à 160 mmHg.

²⁷ Données transmises par le laboratoire sous forme de tableaux pour cette date d'extraction. Ces données sont issues de l'EPAR (date de cut off du 30/03/2020).

Des événements indésirables graves (EIG) ont été observés chez 262 patients (35,1%).

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, ont été rapportés :

- une augmentation des transaminases (ALAT et ASAT) chez respectivement 32,6% des patients. Il s'agissait d'EI de grades ≥ 3 chez 8,3% des patients (ASAT) et 9,8% des patients (ALAT).
- une hypertension a été rapportés chez 41,9% des patients avec antécédents (dont 26,9% de grade 3) et 34,2% sans antécédent (dont 14,1% de grades 3 ou 4).
- un allongement de l'intervalle QT a été observé chez 135 patients (17,8%), dont 4% ont été rapportés avec un grade ≥ 3 au cours du traitement.
- des événements indésirables hémorragiques ont été rapportés avec un grade ≥ 3 chez 2,4% des patients dont 3 (0,4%) ont conduit à un décès.
- une hypersensibilité a été observé chez 39 patients (5,2%), dont 1,7% ont été rapportés avec un grade 3 au cours du traitement (sans grade 4 ou 5). Parmi ces 39 patients, 25 patients (64,1%) étaient atteints d'un CBNPC et ont été traités antérieurement par un traitement anti PD1/PDL.

Tableau 12 : LIBRETTO-001 - Résumé des événements indésirables (EI)

n (%)	CBNPC RET-positif n = 345	CMT RET-positif n = 315	Total n = 746
Patients avec ≥ 1 EI	344 (99,7)	313 (99,4)	740 (99,2)
Patients avec \geq EI de grade 3 ou 4	211 (61,2)	188 (59,7)	445 (59,7)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	25 (7,2)	15 (4,8)	45 (6,0)
Patients avec ≥ 1 EI grave	136 (39,4)	97 (30,8)	262 (35,1)
EI ayant entraîné le décès	13 (3,8)	8 (2,5)	25 (3,4)

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RETSEVMO (selpercatinib) (version 0.5) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Atteintes hépatiques Arythmie cardiaque due à un allongement de l'intervalle QT Toxicité sur la reproduction et le développement.
Informations manquantes	Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Les risques importants potentiels et les informations manquantes font l'objet de mesures de minimisation des risques de routine et d'activité de pharmacovigilance

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) graves les plus fréquents sont hypertension artérielle (0,9 %), élévation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) (1,6 %) et d'alanine aminotransférase (ALAT) (1,6 %).

L'arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable est survenu chez 6,0 % des patients, indépendamment de la relation au traitement. Les EI ayant mené à un arrêt définitif (2 patients ou plus) comprenaient : élévation des ALAT (0,4 %), élévation des ASAT (0,3 %), hypersensibilité (0,4 %) et thrombocytopenie (0,3 %).

Liste tabulée des effets indésirables

[...]

Description d'effets indésirables sélectionnés

Élévations des transaminases (élévation de l'ASAT/ALAT)

D'après les résultats des analyses biologiques, des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées respectivement chez 49,5 % et 55 % des patients. Des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement chez 10,6 % et 9,0 % des patients.

Le délai médian de première apparition était de 4,1 semaines pour l'élévation de l'ASAT (intervalle : 0,7 ; 108,1), de 4,1 semaines pour l'élévation de l'ALAT (intervalle : 0,9 ; 111,1).

Une modification de la dose est recommandée chez les patients qui présentent une élévation de grade 3 ou 4 de l'ALAT ou de l'ASAT (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Une revue des données d'ECG a montré que 6,2 % des patients présentaient un intervalle QTcF maximal > 500 ms après l'inclusion et que 17,5 % des patients présentaient une augmentation maximale de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur obtenue avant le début du traitement. Lors de la dernière mesure effectuée durant l'étude, une augmentation du QTc > 60 ms a été rapportée chez 2,6 % des patients.

Aucun cas de torsades de pointes, mort subite, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ni de flutter ventriculaire n'a été rapporté. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'un allongement de l'intervalle QT.

Une interruption du traitement ou une modification de la dose de Retsevmo peuvent être nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Hypertension artérielle

Chez les patients traités par le selpercatinib, l'augmentation maximale médiane de la pression systolique depuis la valeur à l'inclusion a été de 29 mm Hg (intervalle : -11, +96). Seulement 13 % des patients ont conservé leur tension artérielle de l'inclusion pendant le traitement, 45 % ont eu une augmentation de 1 grade, 32,7 % de 2 grades et 8,3 % de 3 grades. Une hypertension a été rapportée chez 41,9 % des patients ayant un terrain d'hypertension (26,9 % de grade 3) et 34,2 % des patients sans terrain d'hypertension (14,1 % de grade 3 ou 4).

Dans l'ensemble, un total de 19,4 % des patients a présenté une hypertension de grade 3 lors du traitement (définie par une pression artérielle systolique maximale supérieure à 160 mm Hg). Les résultats étaient similaires pour la pression artérielle diastolique, mais avec des augmentations moins importantes.

Aucun patient n'a définitivement arrêté le traitement en raison d'une hypertension. Une modification de la dose est recommandée pour les patients chez lesquels une hypertension survient (voir rubrique 4.2). En l'absence de contrôle de l'hypertension artérielle cliniquement significative malgré un traitement adapté par antihypertenseur, le selpercatinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité

Les signes et symptômes d'hypersensibilité ont inclus fièvre, éruption cutanée et arthralgies ou myalgies, accompagnés d'une diminution du nombre de plaquettes ou d'une élévation des aminotransférases.

Dans l'étude clinique LIBRETTO-001, 24,7 % (184/746) des patients traités par selpercatinib ont été préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1. L'hypersensibilité est survenue chez un total de 5,2 % (39/746) des patients traités par selpercatinib, y compris une hypersensibilité de grade 3 chez 1,7 % (13/746) des patients.

Sur les 39 patients ayant développé une hypersensibilité, 64,1 % (25/39) avaient un CBNPC et avaient été préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1.

Une hypersensibilité de grade 3 est survenue chez 3,8 % (7/184) des patients traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 antérieure.

Le délai médian de survenue a été de 1,9 semaine (intervalle : 0,9 à 77 semaines) : 1,7 semaine chez les patients préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 et 8,9 semaines chez les patients naïfs d'immunothérapie.

Une interruption du traitement ou une modification de la dose de retsevmo peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

Hémorragies

Des événements hémorragiques de grade ≥ 3 sont survenus chez 2,4 % des patients traités par le selpercatinib, dont 3 patients (0,4 %) pour lesquels une issue fatale a été rapportée : un cas

d'hémorragie cérébrale, un cas d'hémorragie au site de trachéotomie et un cas d'hémoptysie. Le délai médian de survenue a été de 12,8 semaines (intervalle : 0,1 à 124,3 semaines). En cas de survenue d'une hémorragie sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par selpercatinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Autres informations concernant les populations particulières

Population pédiatrique

Trois patients âgés de moins de 18 ans (intervalle : 15-17) étaient inclus dans l'étude LIBRETTO-001. La sécurité d'emploi du selpercatinib n'a pas été établie chez les enfants de moins de 18 ans.

Sujets âgés

Parmi les patients traités par le selpercatinib, 24,5 % avaient entre 65 et 74 ans, 8,2 % avaient entre 75 et 84 ans et 1,07 % avaient 85 ans ou plus. La fréquence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les patients \geq 65-74 ans (43,2 %), 75-84 ans (50,8 %) et \geq 85 ans (62,5 %) que chez les patients $<$ 65 ans (29,8 %).

La fréquence des EI ayant conduit à un arrêt du selpercatinib a été plus élevée chez les patients \geq 65-74 ans (6,0 %), 75-84 ans (13,1 %) et \geq 85 ans (12,5 %) que chez les patients $<$ 65 ans (3,2 %). »

07.4 Données d'utilisation

Une Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominative a été octroyée par l'ANSM à RESEVMO pour :

- 34 patients dans le carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET (+), ayant progressé après un traitement par vandétanib,
- 19 patients dans le cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET (+) ayant progressé après chimiothérapie cytostatique par un doublet de platine.

Les indications de cette ATU sont plus restreintes que celles de l'AMM. A ce jour, les données relatives aux ATU nominatives ne sont pas disponibles.

07.5 Résumé & discussion

Cette évaluation concerne la demande de remboursement pour la spécialité RETSEVMO (selpercatinib) qui a obtenu une AMM conditionnelle en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un :

- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- cancer de la thyroïde (CT) avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.
- dans le traitement des **patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans** atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé ayant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

Toutes ces situations cliniques globalement nécessitent un traitement systémique, après un traitement antérieur et correspondent à une population de patients ayant reçu antérieurement 2 lignes ou plus de traitement.

Le remboursement dans l'indication dans le cancer de la thyroïde avancé (hors médullaire) ayant une fusion du gène RET, qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib n'est pas sollicité. Néanmoins, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'AMM dans le cadre de cette demande d'inscription.

A l'appui de cette demande le laboratoire a fourni des données issues d'une étude de phase I/II, non comparative, multicentrique, toujours en cours d'inclusion (étude LIBRETTO-001).

Les données disponibles chez les enfants à partir de l'âge de 12 ans et âgés de moins de 18 ans qui présentent un CMT avec mutation du gène RET) sont issues de cette même étude LIBRETTO-001 qui autorisait l'inclusion de patients à partir de l'âge de 12 ans.

Aucune étude comparative ou avec contrôle externe (prévu *a priori*) n'a été fournie par le laboratoire.

A noter que RETSEVMO (selpercatinib) a bénéficié d'ATU nominative dans le carcinome médullaire de la thyroïde métastatique et le cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET (+). Aucune ATU n'a été délivrée dans le cancer de la thyroïde avancé (hors médullaire).

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'analyse IAS étant la plus puissante des analyses, seuls les résultats issus de cette analyse seront présentés ci-après.

▪ Cancer bronchique non à petites cellules

A la date de l'analyse du 16 décembre 2019 (demandée par les autorités de santé) de l'étude LIBRETTO-001, 253 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion de RET et ayant eu un suivi d'au moins 6 mois à partir de la date d'administration de la première dose de selpercatinib ont été inclus.

Parmi eux, 184 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET et ayant reçu au moins un traitement antérieur systémique par sel de platine ont été inclus dans l'analyse d'efficacité portant sur l'ensemble des 184 patients-IAS.

Dans les caractéristiques de ces patients, on note une majorité des femmes (57,1% dans l'analyse IAS), un âge médian de 62 ans, une proportion importante de patients non-fumeurs (67,9%), de sous-type non épidermoïde (environ 85%) et majoritairement un état ECOG 0 ou 1 (environ 98% des patients). A noter que les patients ont reçu en moyenne 3 lignes de traitement systémique antérieures (46% des patients ont eu 3 lignes ou plus de traitement antérieur).

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant-CRI (critère de jugement principal) a été de 56,5% (104/184), dont 6 réponses complètes.

Une analyse en sous-groupe sélectionnant les patients ayant reçu antérieurement un traitement par immunothérapie suggère un taux de réponse objective selon le CRI de 60% (60/100).

La durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale ont été des critères secondaires d'efficacité exploratoires. Les résultats ont suggéré sur ces critères, selon le CRI : une durée médiane de la réponse de 17,5 mois, une survie sans progression de 19,3 mois, et une médiane de survie globale non atteinte.

▪ Cancer médullaire de la thyroïde (CMT)

A cette même date d'analyse, 226 patients atteints d'un CMT localement avancé ou métastatique ayant une mutation de RET et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 6 mois à partir de la date d'administration de la première dose de selpercatinib avaient été inclus dans l'étude LIBRETTO-001.

Parmi eux, 124 patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé ayant une mutation du gène RET et ayant reçu un traitement systémique antérieur par cabozantinib et/ou vandetanib ont été inclus dans l'analyse d'efficacité intégrée IAS (ensemble des patients).

Les patients inclus avaient un âge médian de 57,5 ans [17- 90 ans] dont 1 patient de 17 ans. Ils étaient majoritairement des hommes (65,3 %), avec un indice de performance ECOG de 0-1 chez 115 d'entre-eux (92,7 %) et de 2 chez 9 patients (7,3 %). Au total, 123 patients (99,2%) étaient atteints d'un cancer métastatique. Il est à noter que les patients ont reçu en moyenne 2 lignes de traitement systémique antérieures.

Le taux de réponse objective lors du traitement par selpercatinib évaluée par le comité de revue indépendant CRI (critère de jugement principal) a été de 67,7% (84/124) dont 5 réponses complètes pour l'ensemble des 124 patients inclus dans l'analyse d'efficacité (IAS).

La durée de la réponse, la survie sans progression et la survie globale ont été des critères secondaires d'efficacité exploratoires. Les résultats ont suggéré sur ces critères, selon le CRI : une durée médiane de réponse, une survie sans progression et une survie globale non atteintes.

▪ **Cancer de la thyroïde (hors histologie médullaire)**

Au total, parmi les patients atteints d'un cancer de la thyroïde ayant une fusion du gène RET prétraités par un traitement systémique autre que l'iode radioactif et inclus dans l'étude clinique LIBRETTO-001, 19 patients ont pu être suivis pendant au moins 6 mois et ont été jugés éligibles pour l'évaluation de l'analyse d'efficacité. Le taux de réponse objective lors du traitement par selpercatinib selon le CRI (critère de jugement principal) a été de 15/19 (78,9%).

Pour ces trois cancers, les résultats rapportés avec 3,5 mois supplémentaires (cut-off du 30 mars 2020) chez ces mêmes patients ont été comparables à ceux de la 1^{ère} analyse (cut-off du décembre 2019).

Population pédiatrique

Les données disponibles chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'un carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) avec une mutation du gène RET sont très limitées (1 patient).

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants ou les adolescents atteints d'un CBNPC ou d'un cancer de la thyroïde ayant une fusion du gène RET.

▮ **Tolérance**

Au cut-off du 16 décembre 2019 de l'étude LIBRETTO-001 (avec 702 patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de traitement), 99% des patients ont expérimenté un effet indésirable (EI) quel que soit le grade de sévérité. Plus de la moitié (56,3 %) des patients ont eu au moins un EI de grade 3 ou 4 dont 48,6 % un EI de grade 3 et 7,7% un EI de grade 4. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents (>5%) ont été l'hypertension artérielle (17,5%), l'augmentation de l'ALAT (9,1%), l'augmentation des ASAT (7,4%) et l'hyponatrémie (5,1%).

Une interruption du traitement par selpercatinib en raison de la survenue d'un EI a été observée avec un taux de 5,3%.

Environ un tiers (33,3 %) des patients ont eu au moins un EI grave. Les EI graves les plus fréquents ont été la pneumonie (3,0%), l'augmentation des ALAT, l'augmentation des ASAT, la dyspnée et l'hyponatrémie (1,7% chacun).

▮ **Discussion**

Le niveau de preuve des données cliniques est faible et doit être interprété avec précaution compte tenu des limites méthodologiques suivantes :

- aucune étude comparative n'est disponible (directe ou avec contrôle externe). L'étude LIBRETTO-001 est une étude mono-bras (sans bras contrôle) qui ne permet pas de garantir la solidité de la conclusion sur l'effet observé du traitement par selpercatinib. L'introduction de ce nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagnerait d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).
- les données de l'étude LIBRETTO-001 de phase I/II sont immatures et portent sur des effectifs de tailles variables selon le type de cancer concerné : 184 (dont 105 consécutifs) patients dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec fusion RET, 124 (dont 55 consécutifs) patients dans le cancer médullaire de la thyroïde avancé avec mutation RET et 19 patients dans le cancer de la thyroïde avancé avec fusion RET (indication non sollicitée au remboursement).
- dans le cancer bronchique non à petites cellules, les résultats chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par chimiothérapie à base de platine et/ou immunothérapie sont issus d'une analyse en sous-groupe de patients (n=100/184).
- dans le cancer bronchique non à petites cellules, la proportion de patients avec une forme indolente n'est pas connue (la Commission note que la médiane d'évolution de la maladie est relativement longue : d'environ 24 mois avec une médiane de 19,5 mois [1 ;108] et dans le cancer médullaire de la thyroïde les patients sont presque exclusivement ECOG (0-1) avec une faible proportion de patients ECOG 2 ce qui peut limiter la transposabilité des résultats observés.

- la médiane de survie globale n'est pas évaluable pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) au cut-off du 16 décembre 2019.
- des résultats d'études comparatives de phase III sont attendus dans le cadre de l'AMM conditionnelle octroyée à selpercatinib (rapport d'étude attendu pour le 31 octobre 2023 dans le CBNPC avec fusion RET et 28 février 2025 dans le CMT avec mutation RET). En revanche aucune étude comparative de phase III n'est prévue dans le cancer de la thyroïde avancé. Il est à noter que les données des études de phase III prévues dans le CBNPC et le CMT, ne fourniront pas de données dans la même indication que celle de l'AMM conditionnelle (1^{ère} ligne).
- la population incluse dans l'analyse de tolérance est hétérogène en termes notamment d'âge (5-90 ans), de type du cancer, de dose administrée (20 mg/jour à 240 mg/jour) ce qui limite son interprétation.
- les données disponibles chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans qui présentent un CMT avec une mutation du gène RET et ayant reçu un traitement antérieur sont très limitées (1 patient).
- en l'absence de données comparatives, la valeur pronostique de la fusion/mutation RET dans ces différents cancers est mal établie et ne permet pas d'exclure que des tumeurs avec fusion/mutation RET soient associées à un meilleur pronostic que les tumeurs sans fusion/mutation RET.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance (données préliminaires dans une étude de phase I/II, faible recul, absence de comparaison, etc...) et de l'absence d'impact sur la qualité de vie formellement démontré à ce jour, l'impact supplémentaire de RETSEVMO (selpercatinib) sur la morbi-mortalité reste à établir dans l'attente des résultats des études demandées pour cette AMM conditionnelle.

Néanmoins au regard de la rareté de la maladie avec la fusion RET pour le CBNPC et de la gravité des situations pour lesquelles le besoin médical peut être non couvert, **la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) pourrait apporter une réponse partielle dans l'attente de données complémentaires dans le CBNPC et le CMT.**

En revanche, dans le cancer de la thyroïde hors médullaire, RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin non couvert identifié en raison de données disponibles très limitées.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues au niveau de l'EMA (cf. 07.6 programme d'études). Ces données complémentaires ont été demandées par la Commission (cf. 010. Recommandations de la Commission).

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▮ Etudes engagées dans le cadre de l'AMM conditionnelle de RETSEVMO

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Nom de l'étude	Description	Date de disponibilité
LIBRETTO-001	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.	31 décembre 2023
LIBRETTO-431	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	31 octobre 2023

Nom de l'étude	Description	Date de disponibilité
	pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique.	
LIBRETTO-531	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 <u>en première ligne</u> 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.	28 février 2025

7.6.2 Autres études en cours

Nom de l'étude	Description	Date de disponibilité
LIBRETTO-432 (4)	Phase III multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant selpercatinib au placebo dans le traitement <u>en adjuvant</u> après un traitement locorégional définitif chez des patients atteints d'un CBNPC de stade IB-IIIa présentant une fusion du gène RET.	2028

▸ Etude en pédiatrie

Nom de l'étude	Description	Date de disponibilité
LOXO-RET-18036	Phase I/II, multicentrique, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de selpercatinib chez des <u>patients pédiatriques</u> atteints d'une tumeur solide ou d'une tumeur primitive du SNC présentant une altération du gène RET.	31 décembre 2023

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Les fusions *rearranged during transfection* (RET) s'observent chez 1 à 2 % des patients atteints d'un CBNPC et principalement chez les patients atteints d'adénocarcinomes.

Avant la mise à disposition du selpercatinib, en l'absence de traitement ciblant spécifiquement la fusion RET, les traitements actuellement utilisés en 2ème ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique dont la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1) indépendamment de la présence ou pas de l'anomalie RET et sans donnée spécifique chez les patients présentant un réarrangement de RET étaient l'immunothérapie et/ou la chimiothérapie.

Actuellement, les recommandations françaises AURA (2021)⁸, en cas de réarrangement de RET, propose comme option thérapeutique l'inclusion dans un essai clinique ou une ATU nominative : « Les patients présentant un réarrangement de RET doivent être orientés vers des essais cliniques. Alternativement, une ATU nominative pour du Pralsetinib ou du Selpercatinib peut être demandée à partir de la seconde ligne ».

Chez les patients ayant une altération d'EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600E pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles, la prise en charge repose sur des ITK anti-EGFR, anti-ALK et anti-ROS1 dès la 1ère ligne de traitement et à partir de la 2ème ligne pour BRAF-V600E.

Place de RETSEVMO (selpercatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les experts) et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une

option de traitement pour la prise en charge de CBNPC avec fusion RET au stade avancé, après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine (en 2^{ème} ligne ou plus).

A noter qu'en cas de RET positif, l'immunothérapie n'a pas fait la preuve d'une efficacité dans ce contexte et que d'après les recommandations NCCN (2021) le taux de réponse serait faible.

Il convient de souligner que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08.2 Carcinome médullaire de la thyroïde

Au stade localisé, le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En post-opératoire, le dosage de calcitonine basal permet d'affirmer si l'ablation a été complète ou non. Une reprise chirurgicale peut être envisagée en cas de maladie résiduelle locorégionale mais pas en présence de métastases à distance.

Le CMT héréditaire peut être prévenu par la thyroïdectomie totale avant la survenue de métastases ganglionnaires. L'âge de réalisation et l'étendue de la chirurgie prophylactique font l'objet de recommandations spécifiques selon le niveau de risque^{14,28}.

En raison de certains diagnostics tardifs ou de tumeurs plus agressives, des métastases sont possibles en dépit de la chirurgie thyroïdienne (principalement ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses). Au stade métastatique le taux de survie est de 51% à 1 an, 26% à 5 ans et 10% à 10 ans²⁹. Dans ces situations ou devant une élévation de la calcitonine indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire sans masse tumorale identifiable, les traitements étaient jusqu'à récemment essentiellement à visée palliative, associant des traitements locaux des sites métastatiques (chirurgie, radiofréquence, irradiation...) et des traitements systémiques. La chimiothérapie n'a pas, à ce jour, fait la preuve de son efficacité, avec un taux de réponse objective de 20% environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie globale. La radiothérapie cervico-médiastinale peut être proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve robuste de son efficacité¹⁷.

Depuis 2012, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ non commercialisé à ce jour) ont eu l'AMM chez l'adulte suite à la démonstration par rapport au placebo d'un gain en termes de survie sans progression et de taux de réponse, avec toutefois la démonstration d'une absence de gain en survie globale. Leur indication est limitée au CMT agressif et symptomatique / progressif, au stade localement avancé non opérable ou métastatique et ce sont des traitements systémiques de première ligne à ce stade de la maladie selon le NCCN 2020³⁰. Le libellé de l'indication validée par l'AMM précise par ailleurs que : « Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ».

²⁸ Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association Guideline for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.

²⁹ Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2012; 23: 110-9.

³⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. February 2021. Version 3.2020

Le vandétanib (CAPRELSA) est actuellement le seul traitement systémique disponible du cancer médullaire de la thyroïde chez l'enfant âgé de plus de 5 ans au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limité aux formes symptomatiques et agressives.

Il n'existe pas d'alternatives disposant d'une AMM pour la prise en charge des patients (adultes et enfants) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé et ayant précédemment reçu un traitement par vandétanib et/ou cabozantinib. A ce stade de la maladie, les options thérapeutiques sont utilisées hors AMM et discutées en RCP au sein de réseaux (ex : TUTHYREF).

Place de RETSEVMO (selpercatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Malgré le faible niveau de preuve des données, prenant en compte le besoin médical important (relayé notamment par les associations de patients et les experts), et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie, est une option de traitement pour la prise en charge d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. La Commission souligne qu'un seul patient âgé de 17 ans a été traité dans l'étude.

Il convient de souligner que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par RETSEVMO (selpercatinib), l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

08.3 Cancer de la thyroïde (hors médullaire)

Actuellement, la prise en charge des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif et non opérables reposent sur un traitement systémique par inhibiteur multikinase (NEXAVAR et LENVIMA).

A ce jour, NEXAVAR (sorafénib) est une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés selon différents critères dont la taille des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.

LENVIMA (lenvatinib) est une alternative à NEXAVAR (sorafénib) et constitue également une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib). En l'état actuel des connaissances, aucun biomarqueur prédictif n'est validé.

Il n'existe pas d'alternatives pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la thyroïde avancé ayant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et lenvatinib.

Place de RETSEVMO (selpercatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard des données disponibles dans cette indication, la place de RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas établie.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison de :
 - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité (données préliminaires d'une étude de phase I/II non comparative, avec un faible recul en termes d'efficacité et de tolérance) et l'absence de données comparatives *a minima* avec un contrôle externe prévu a priori et,
 - des effets indésirables fréquents et graves (notamment augmentation des transaminases avec risque de cytolyse, hypertension artérielle).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques non spécifiques de la fusion RET dans la prise en charge du CBNPC (Cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinent). Toutefois aucun autre traitement spécifique de la fusion RET ne dispose actuellement d'une AMM.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la faible prévalence ou incidence des tumeurs solides ayant une fusion du gène RET,
- du besoin médical partiellement couvert par des traitements non spécifiques (sans données spécifiques dans le CBNPC avec la fusion RET),
- de la réponse partielle au besoin identifié que RETSEVMO (selpercatinib) pourrait apporter au vu des données préliminaires disponibles, et dans l'attente des données complémentaires.

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère dans l'état actuel des connaissances que le service médical rendu par RETSEVMO (selpercatinib) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de RETSEVMO (selpercatinib) dans un délai maximum de 3 ans sur la base des résultats de l'étude de phase III en 1ère ligne de traitement (LIBRETTO-431, résultats attendus au plus tard pour octobre 2023).

Taux de remboursement proposé : 100 %

9.1.2 Carcinome médullaire de la thyroïde

- ▶ Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison de :
 - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité (données préliminaires d'une étude de phase I/II non comparative, avec un faible recul en termes d'efficacité et de tolérance) et l'absence de données comparatives a minima avec un contrôle externe prévu a priori et,
 - des effets indésirables fréquents et graves (notamment augmentation des transaminases avec risque de cytolyse, hypertension artérielle).
- ▶ Il n'existe pas d'alternative avec une AMM à ce stade de la maladie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} ligne et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence
- du besoin médical non couvert après un traitement antérieur systémique
- de la réponse partielle au besoin identifié au regard des données préliminaires, de l'absence de démonstration sur la qualité de vie (en particulier sur les diarrhées très invalidantes dans cette pathologie), et dans l'attente des données complémentaires, RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RETSEVMO (selpercatinib) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de RETSEVMO (selpercatinib) dans un délai maximum de 3 ans sur la base des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2^{ème} ligne et plus de traitement, ainsi qu'à la réalisation de l'étude de phase III en 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025) et les données du registre des patients traités en France.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

9.1.3 Cancer de la thyroïde (hors médullaire)

- ▶ Le carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est un médicament à visée curative
- ▶ Considérant les données limitées disponibles dans cette indication, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité n'est pas établi.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative avec une AMM à ce stade de la maladie.

► Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/ incidence,
 - du besoin médical non couvert après un traitement antérieur systémique,
 - de l'absence de réponse apportée au besoin médical au regard des données disponibles très limitées avec 19 patients évaluables (cf. Rubrique 07.5 Résumé et discussion),
- RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RETSEVMO (selpercatinib) est insuffisant dans l'indication de l'AMM pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde

Prenant en compte :

- la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de RETSEVMO (selpercatinib) fondée sur les données d'une étude de phase I/II (LIBRETTO-001), non comparative, en cours d'inclusion ;
- l'absence de comparaison externe *a minima* avec une cohorte historique ;
- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité des pourcentages de réponses objectives observés avec un court recul ;
- la valeur pronostique de l'altération RET mal déterminée en l'absence notamment de données comparatives, en particulier dans le cancer bronchique non à petites cellules ;
- du nombre très limité de données chez l'enfant dans le CMT;
- le besoin médical important (non couvert dans l'indication de RETSEVMO dans le CMT et partiellement couvert dans le CBNPC) relayé notamment par les associations de patients et les experts ;

la Commission de la Transparence considère que RETSEVMO (selpercatinib), en monothérapie :

- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

9.2.2 Dans le cancer de la thyroïde (hors médullaire)

Sans objet

09.3 Population cible

9.3.1 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

La population cible de RETSEVMO est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET (RET-positif), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine.

D'après le dernier rapport de l'Institut National du Cancer, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon par an est estimé à 46 363 pour l'année 2018 en France³¹.

Le CBNPC représente environ 85% de ces cas soit 39 409 patients par an³².

Les fusions de RET sont généralement retrouvées chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde représentant environ 75% des cas de CBNPC soit 29 556 nouveaux cas par an³².

Selon l'étude KBP-2010-CPHG environ 65% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé (localement avancé IIIB ou métastatique IV) de la maladie soit 19 212 patients. Cette même étude estime que 40% des patients diagnostiqués à un stade localisé de la maladie vont évoluer vers un stade avancé dans l'année soit 4 138 patients³².

Ainsi, l'incidence des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde avancé (IIIB – IV) et donc potentiellement éligibles à une première ligne de traitement systémique est estimé à 24 729 nouveaux patients.

Les fusions de RET sont retrouvées dans 1 à 2% des cas soit environ chez 250 à 500 patients par an^{33,34}.

La proportion de patients ayant reçu une première ligne de traitement et susceptibles de recevoir une deuxième ligne de traitement peut être estimée selon :

- l'étude FRAME³⁵, étude observationnelle européenne ayant inclus 1 617 patients avec un CBNPC au stade IIIB-IV. Après une 1^{ère} ligne de traitement (1 564 patients), 563 patients ont reçu une 2^{ème} ligne de traitement et 58 patients ont bénéficié d'un traitement de maintenance suivi d'une 2^{ème} ligne de traitement, soit une proportion de 40% des patients.
- l'étude EPICLIN-Lung³⁶, étude observationnelle européenne ayant inclus 3 508 patients dont 876 patients français, la proportion de patients ayant un diagnostic de CPNPC au stade III-IV et accédant à une 2^{ème} ligne de traitement est de 36,0% des cas.
- D'après les experts, 55% des patients des patients atteints d'un CBNPC avancé ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement sont éligibles à une 2^{ème} ligne de traitement.

Au total, il est ainsi estimé que chaque année, 90 à 260 patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde avancé RET-positif reçoivent un traitement de 2^{ème} ligne.

La population cible de RETSEVMO représentée par les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET (RET-positif), qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par

³¹ Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 [Internet]. 2019 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-poumon>

³² Grivaux. Étude KBP2010 – Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux [Internet]. 2010 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.cphg.org/publications-recentes/kbp-2010/>

³³ Wang. RET Fusions Define a Unique Molecular and Clinicopathologic Subtype of Non-Small-Cell Lung Cancer | Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2012 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.44.1477>

³⁴ Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 1 janv 2018;13(1):27-45.

³⁵ Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Outcomes and resource use of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with first-line platinum-based chemotherapy across Europe: FRAME prospective observational study. Lung Cancer. mai 2015;88(2):215-22

³⁶ Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin. mars 2014;30(3):447-61

immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine est comprise entre 90 et 260 patients par an.

9.3.2 Carcinome médullaire de la Thyroïde

La population cible de RETSEVMO 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 après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

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 France³¹.

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 an³¹.

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 (³⁷;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 patients³⁸.

D'après les experts, 80% des patients sont éligibles à une 2^{ème} ligne de traitement soit 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 000³⁹. D'après l'INSEE, les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient au nombre de 5 066 378 en France en 2018⁴⁰.

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.

La population cible de RETSEVMO 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 après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib 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.

► Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Sans objet

³⁷ 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.

³⁸livret_thyroïde_médullaire_2013_2.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2021]. Disponible sur : https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/livret_thyroïde_médullaire_2013_2.pdf

³⁹ 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.

⁴⁰ Insee [Internet]. 2018 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques>

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Concernant le cancer médullaire de la thyroïde, en raison de la complexité de la prise en charge de ce cancer rare, la Commission préconise que la décision d'instauration du traitement par RETSEVMO (selpercatinib) soit prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement devra être mis en place et suivi par un centre de référence et de compétence dans la CMT.

► Demandes de données

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'écarter 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-0431) en 1^{ère} 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^{ère} ligne de traitement dans le CMT avec une mutation du gène RET.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 3 mars 2021 Date d'examen : 19 mai 2021 Date d'adoption : 2 juin 2021								
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (association de patients et d'usagers « vivre sans thyroïde »)								
Expertise externe	Oui								
Présentations concernées	<u>RETSEVMO 40 mg, gélule</u> 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélules (CIP : 34009 302 211 3 6) <u>RETSEVMO 80 mg, gélule</u> 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 gélules (CIP : 34009 302 211 5 0)								
Demandeur	LILLY FRANCE								
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)								
AMM	<p><u>AMM conditionnelle</u></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 octobre 2023</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>28 février 2025</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'AMM est associée à un PGR.</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 octobre 2023	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	28 février 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 octobre 2023								
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	28 février 2025								
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Des ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM au selpercatinib dans les indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « Cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET(+) ayant progressé après chimiothérapie cytostatique par un doublet de platine » - « Carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET-positif, ayant progressé après un traitement par vandétanib » 								

	Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01EX22

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Figure 3 : LIBRETTO-001 - CBNPC RET-positif – PAS - Analyses en sous-groupes

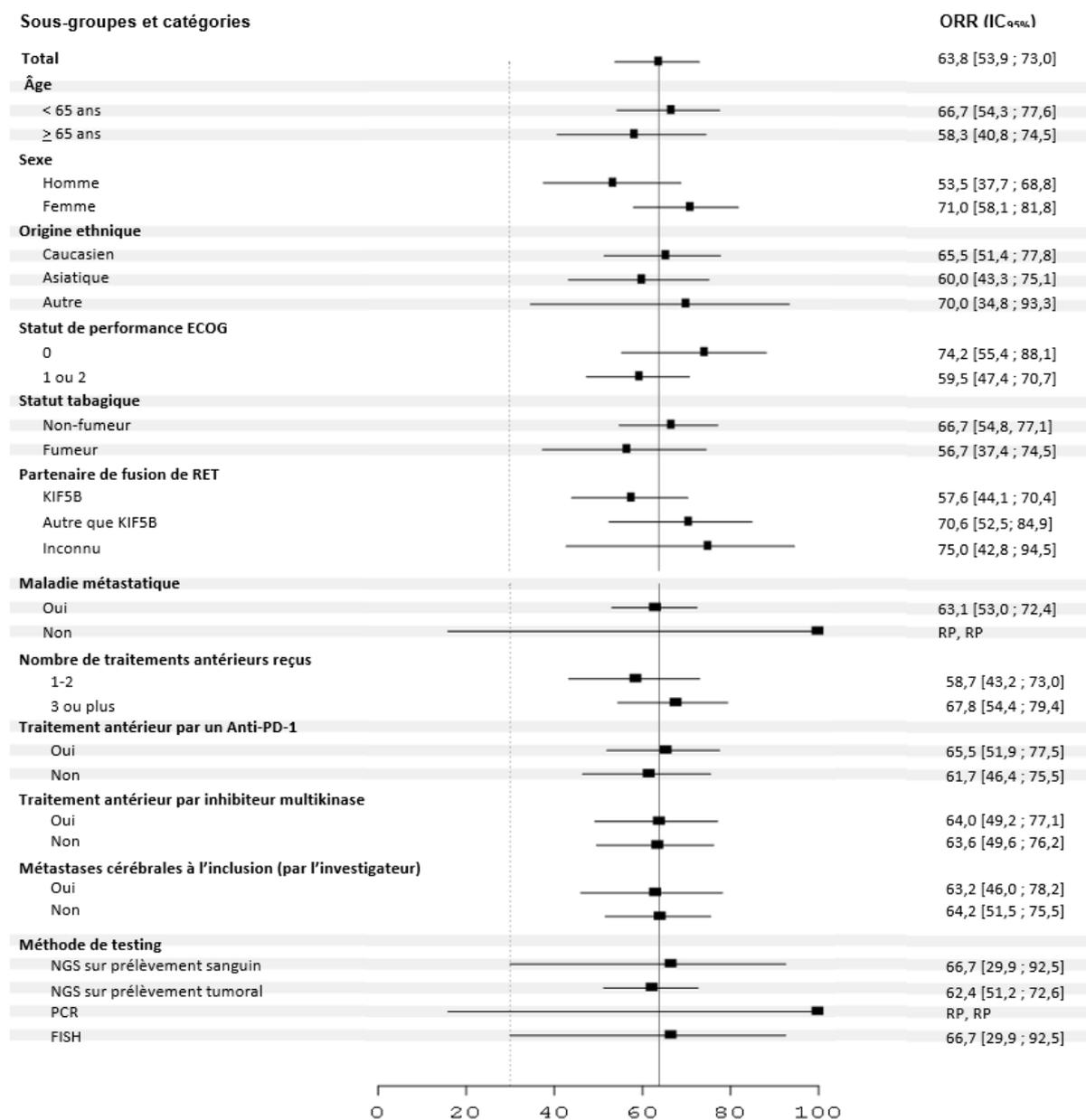


Figure 1 : LIBRETTO-001 - CMT RET-positif – PAS - Analyses en sous-groupes

