

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

selpercatinib

**RETSEVMO 40 mg et 80 mg,**

gélules

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

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

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement « en monothérapie dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET »**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	RETSEVMO (selpercatinib), inhibiteur spécifique du RET, est un traitement de première ligne du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>En 1ère ligne : le SMR est IMPORTANT.</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>En 1ère ligne :</b></p> <p>Un progrès thérapeutique par rapport au vandétanib ou au cabozantinib, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une démonstration de supériorité de RETSEVMO (selpercatinib) par rapport au cabozantinib ou vandétanib en termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475], p&lt;0,0001), dans une étude de phase III, randomisée en ouvert (LIBRETTO-531) ;</li> <li>– d'une tolérance qui a été jugé favorable ;</li> <li>– d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les études (LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531) n'ayant inclus que 3 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus ;</li> </ul> <p>et malgré :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– l’absence de démonstration d’un gain en survie globale (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) lors de l’analyse intermédiaire, dans un contexte de maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;</li> <li>– l’absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie ;</li> <li>– des résultats disponibles avec un court suivi (suivi médian de 1 an à l’analyse intermédiaire devenue l’analyse principale) ;</li> </ul> <p>la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) par rapport au vandétanib ou au cabozantinib, dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d’un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, présentant une mutation du gène RET.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée entre environ 50 et 90 patients par an (adultes et adolescents à partir de 12 ans).
<b>Demande de données</b>	<b>La commission de la transparence souhaite être destinataire des conclusions émises par l’EMA dans le cadre du suivi de l’AMM conditionnelle, dans l’indication considérée. La commission jugera de l’opportunité de réévaluer le médicament en fonction de ces conclusions.</b>
<b>Recommandations particulières</b>	<b>La commission de la transparence recommande par ailleurs d’être destinataire de données à plus long terme concernant l’étude comparative LIBRETTO-531 notamment sur la survie sans progression et la survie globale.</b>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude LIBRETTO-001	10
3.2.2 Etude LIBRETTO-531	11
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Les données des études	14
3.3.2 Les données du PSUR	17
3.3.3 Les données du PGR	17
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	17
<b>4. Discussion</b>	<b>18</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>	<b>19</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	22
5.7 Recommandations	22

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Avril 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication (1ère ligne de traitement)</b>
<b>Précisions sur le contexte</b>	<p>Un avis favorable au remboursement a été octroyé à RETSEVMO (selpercatinib) dans l'indication suivante de 2ème ligne et plus : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib » (Avis CT conditionnel du 02 juin 2021 [SMR faible et ASMRV]1).</p> <p>Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée à RETSEVMO (selpercatinib) le 19 mai 2022<sup>2</sup> et renouvelée le 17 mai 2023<sup>3</sup> dans cette même indication de 2ème ligne et plus.</p> <p>La présente demande concerne une extension d'indication et une nouvelle demande d'accès précoce afin d'élargir l'indication dès la 1ère ligne, aux patients adultes et aux enfants à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET (RET-positif), suite à l'extension d'indication AMM obtenue le 2 septembre 2022 cf. AMM.</p>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<p>selpercatinib (L01EX22)</p> <p><b>RETSEVMO 40 mg, gélules</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 353 6 2)</li></ul> <p><b>RETSEVMO 80 mg, gélules</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 354 0 9)</li></ul>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	LILLY FRANCE (Exploitant)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p>Périmètre de l'indication concerné par la demande : « En monothérapie dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique ».</p> <p>La présente demande vise à élargir le périmètre de remboursement dès la 1ère ligne.</p>
<b>AMM</b>	<p>AMM initiale : 11/02/2021 (procédure centralisée)</p> <p>« en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib »</p> <p>AMM conditionnelle</p>

<sup>1</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 2 juin 2021 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095\\_RETSEVMO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19095.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)

<sup>2</sup> Décision n° 2022.0164/DC/SEM du 19 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RETSEVMO. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/retsevmo-ap73-decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/retsevmo-ap73-decision_et_avis_ct.pdf)

<sup>3</sup> Décision n 2023.0192/DC/SEM du 17 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité RETSEVMO. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/retsevmo\\_decision\\_et\\_avisct\\_renouvellement\\_ap195.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/retsevmo_decision_et_avisct_renouvellement_ap195.pdf)

	<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" data-bbox="443 264 1441 1003"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 264 1262 315">Description</th> <th data-bbox="1270 264 1441 315">Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 327 1262 472">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 data-bbox="1270 327 1441 472">31 décembre 2023</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 483 1262 741">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 data-bbox="1270 483 1441 741">31 décembre 2024</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 752 1262 1003">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 data-bbox="1270 752 1441 1003">30 septembre 2025</td> </tr> </tbody> </table> <p>Extension d'indication : 02/09/2022 (procédure centralisée) : 1ère ligne CMT avec mutation du RET</p> <p>L'AMM est associé à un PGR</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique : oui</p>	Description	Date	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 avant le.	31 décembre 2023	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparant en première ligne le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	31 décembre 2024	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	30 septembre 2025
Description	Date								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 avant le.	31 décembre 2023								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparant en première ligne le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	31 décembre 2024								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	30 septembre 2025								
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> <li>– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul>								
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>« Test de détection du gène RET</p> <p>La présence d'une fusion (CBNPC et cancer non-médullaire de la thyroïde) ou d'une mutation (CMT) du gène RET doit être confirmée par un test validé avant l'instauration du traitement par Retsevmo.</p> <p>Posologie</p> <p>La dose recommandée de Retsevmo sur la base du poids corporel est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– moins de 50 kg : 120 mg deux fois par jour.</li> <li>– 50 kg ou plus : 160 mg deux fois par jour [...]</li> </ul> <p>« Pour plus de précision, se référer au RCP »</p>								
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase RET (rearranged during transfection, réarrangé pendant la transfection).</p>								
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, l'indication aux Etats-Unis est la suivante : « Adult and pediatric patients 12 years of age and older with advanced or metastatic thyroid cancer with a RET gene fusion, as detected by an FDA-approved test, who require</p>								

	<p>systemic therapy and who are radioactive iodine-refractory (if radioactive iodine is appropriate) » obtenue selon une procédure accélérée.</p> <p>Dans l'Union Européenne, le laboratoire indique une prise en charge dans l'indication AMM (dès la 1ère ligne) en Allemagne et en Espagne.</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>RETSEVMO (selpercatinib) est également indiqué dans le CBNPC et le cancer de la thyroïde avec fusion du gène RET (adultes).</p> <p>(Cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>La CT a déjà évalué RETSEVMO (selpercatinib) en 2ème ligne et plus, « après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib » et lui a octroyé un SMR « FAIBLE » et une « ASMR V » (Avis CT conditionnel du 02 juin 20214).</p> <p>Le maintien de cet avis a été conditionné à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum de 3 ans sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données de comparaison de RETSEVMO (selpercatinib) à la prise en charge usuelle des patients de 2ème ligne et plus de traitement, ainsi qu'aux résultats de l'étude de phase III en 1ère ligne de traitement (LIBRETTO-531, résultats attendus au plus tard pour février 2025), dans le CMT avec une mutation du gène RET,</li> <li>– et les données du registre des patients traités en France par RETSEVMO (selpercatinib) dans le CMT avec une mutation du gène RET.</li> </ul>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 10 avril 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 24 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite de Vivre sans Thyroïde)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

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

#### Description de la maladie

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), est un cancer rare qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine, et représente 5% à 10 % des cancers de la thyroïde.

Il se présente sous deux formes : la forme sporadique majoritaire (75% des cas) et la forme familiale (dans près de 25 % des cas) qui s'intègre alors dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), affection héréditaire rattachée à des mutations germinales du proto-oncogène RET (mutation RET)<sup>5</sup>.

Chez l'enfant, le CMT est généralement de forme familiale et fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Avis Commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib) du 2 juin 2021 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095\\_RETSEVMO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19095.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf)

<sup>5</sup> Niccoli-Sire P., Conte-Devolx B. Cancer Médullaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Octobre 2007. [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroïde-FRfrPro8686v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerMedullaireThyroïde-FRfrPro8686v01.pdf)

<sup>6</sup> Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. Bull Cancer 2013; 100: 780-8.

La recherche systématique de mutation du gène RET devant tout diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) y compris pour les formes de présentation apparemment sporadique est préconisée<sup>7,8</sup> pour permettre le diagnostic d'une forme familiale.

La HAS a rendu un avis favorable en juillet 2022<sup>9</sup> au remboursement de « l'acte de détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération dans le cancer bronchique non à petites cellules et le cancer médullaire de la thyroïde, en vue de la prescription de spécialités appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène RET dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché prévoit cette détection et ayant obtenu un avis favorable au remboursement par la commission de la transparence ».

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

La calcitonine est le principal marqueur biologique de diagnostic (et de suivi du CMT). La sécrétion excessive de calcitonine par la tumeur est généralement responsable de symptômes à type de diarrhées, bouffées vasomotrices et perte de poids. Le cancer médullaire de la thyroïde peut également être à l'origine d'un nodule thyroïdien ou d'un goitre multinodulaire, associé le plus souvent à des adénopathies satellites. Un examen clinique évocateur avec un taux de calcitonine sérique élevé oriente fortement vers le diagnostic de CMT.

Le cancer médullaire de la thyroïde RET-positif au stade localement avancé ou métastatique est une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle lié notamment aux symptômes digestifs (diarrhées), à la dégradation de l'état général, et à la fatigue persistante.

Le pronostic du cancer médullaire de la thyroïde est essentiellement lié au stade anatomoclinique et à la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale. Les taux de survie à dix ans atteignent 80 % pour les patients non biologiquement guéris par la chirurgie et 95 % pour ceux qui le sont en postopératoire<sup>1</sup>. Au stade métastatique, le pronostic est plus défavorable et le taux de survie est de 51% à 1 an, 26% à 5 ans et 10% à 10 ans selon l'ESMO<sup>10</sup>.

### **Épidémiologie**

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est un cancer rare représentant moins de 5% de l'ensemble des cancers de la thyroïde soit 350 nouveaux cas chaque année. En France, sa prévalence représente 1/14 300 dans la population générale.

Chez l'enfant, le CMT représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde, soit 1 à 6 adolescents âgés de plus de 12 ans par an.

## **2.2 Prise en charge actuelle**

La prise en charge thérapeutique du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) diffère selon le stade du cancer :

Au stade précoce et localisé, le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie.

<sup>7</sup> INCa. Recommandations et référentiels. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique : cancer médullaire familial et néoplasie endocrinienne multiple de type 2. 2009.

<sup>8</sup> INCa : Cancer de la thyroïde. du diagnostic au suivi. Février 2020.

<sup>9</sup> HAS. Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde (has-sante.fr). Juillet 2022.

<sup>10</sup> Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology. oct 2012;23:vii110-9.

Au stade localement avancé ou métastatique du CMT, la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes et enfants à partir de 12 ans, atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé avec une mutation du gène, repose sur un traitement systémique.

Actuellement en France, deux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITKs) sont proposés dans l'indication concernée en 1<sup>ère</sup> ligne (indépendamment de la mutation du gène RET) :

- CAPRELSA (vandétanib) peut être utilisé chez les patients adultes et enfants à partir de 5 ans. Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.
- COMETRIQ (cabozantinib) qui dispose d'une AMM centralisée uniquement chez l'adulte et dont la spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'adulte, localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable.

Ces traitements sont préconisés dans la prise en charge du CMT avancé ou métastatique dans les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2020<sup>11</sup> et les recommandations européennes de l'ESMO<sup>12</sup>.

Dans ses dernières recommandations de 2022, l'ESMO préconise, dès la première ligne, les deux ITK(s) CAPRELSA (vandétanib) et COMETRIQ (cabozantinib) comme traitement systémique et comme autres options possible RETSEVMO (selpercatinib) et GAVRETO (pralsetinib).

### ➔ Traitements médicamenteux

Les CCP de RETSEVMO (selpercatinib) sont les thérapeutiques pouvant être proposées en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CAPRELSA (vandétanib) Genzyme Europe	Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.  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 (voir 5.1 du RCP)	20/06/2012 (Inscription)  (RI du 20/02/2019)	IMPORTANT	ASMR IV dans la prise en charge chez l'adulte du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.
[...]	[...] Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans. [...]	13/06/2018 (Extension indication)  (RI du 20/02/2019)	IMPORTANT	ASMR V dans la prise en charge chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

<sup>11</sup> NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroïde carcinoma. Version 4.2023.

<sup>12</sup> ESMO. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>



COMETRIQ* (cabozantinib) Ipsen Pharma	COMETRIQ est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte.  Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'un transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'unbénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (voir 5.1 du RCP).	03/12/2014 (Inscription)	IMPORTANT	Comme CAPRELSA, COMETRIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du CMT localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte.
---	---	-----------------------------	-----------	---

\*Non commercialisé en France

A noter que :

- **COMETRIQ (cabozantinib)** cf. tableau ci-dessus dispose d'une AMM uniquement chez l'adulte depuis mars 2014. **Cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour.**
- Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication CMT, mais qui est utilisée en pratique courante hors AMM. Le RCP de COMETRIQ précise que « les gélules de COMETRIQ (cabozantinib) et les comprimés de CABOMETYX (cabozantinib) ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables. ».
- Pour GAVRETO (pralsetinib), autre inhibiteur du RET, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM dans l'indication du CMT avec mutation du RET, chez les patients qui avaient reçu des traitements antérieurs autres qu'un inhibiteur de RET [2<sup>ème</sup> ligne], auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 3 novembre 2022<sup>13</sup> et auprès de la FDA le 20 juillet 2023<sup>14</sup>.

#### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de RETSEVMO (selpercatinib) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement repose sur des données issues :

- des données issues de l'étude de phase I/II (**étude LIBRETTO-001**) de type « basket », non comparative, multi-cohortes, chez des patients naïfs de traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. Les données sont issues d'une analyse à un nouveau gel de la base (cut-off du 13 janvier 2023).

<sup>13</sup>EMA. Information disponible sur le site internet de l'EMA : [Lien hypertexte] Gavreto, INN - pralsetinib (europa.eu)

<sup>14</sup> FDA. Information disponible sur le site internet de la FDA : [Withdrawn | Cancer Accelerated Approvals | FDA](#)<sup>15</sup> COMETRIQ (cabozantinib) dispose d'une AMM uniquement chez l'adulte depuis mars 2014. Cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication CMT, mais qui est utilisée en pratique courante hors AMM.

- des données issues d'une nouvelle étude de phase III (**étude LIBRETTO-531**) comparative versus un traitement par cabozantinib ou vandétanib (selon le choix de l'investigateur) dans le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT d'évolution progressive, avancé, présentant une mutation du gène RET.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude LIBRETTO-001

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II de type « Basket » (étude LIBRETTO-001) non comparative, multi-cohortes, d'escalade de dose et d'expansion réalisée chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé et avec une altération génétique de RET (fusion ou mutation du gène RET).

La phase I de l'étude consistait en une phase de détermination de la posologie, et la phase II d'expansion évaluait l'effet d'une dose fixe de selpercatinib (160 mg deux fois par jour) dans 6 cohortes distinctes incluant notamment des patients atteints d'un CMT non résécable de stade avancé ou métastatique présentant une mutation du gène RET. La cohorte 4 a inclus des patients naïfs de traitement systémique antérieur (vandétanib et/ou cabozantinib ou tout autre ITK avec une activité anti-RET) atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et avec une mutation du gène RET.

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

#### Population de l'étude

Plusieurs analyses ont été effectuées dans la population de l'étude : l'analyse IAS (Integrated Analysis Set) comprend tous les patients, et l'analyse PAS (Primary Analysis Set) comprend les 55 premiers patients inclus, atteints d'un CMT avancé ou métastatique ayant une mutation de RET *et ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par cabozantinib et/ou vandétanib*.

Des analyses supplémentaires exploratoires ont été effectuées dans différents sous-groupes de patients, dont l'analyse SAS1 (analyse supplémentaire) qui a été effectuée chez les patients naïfs de traitement par vandétanib ou cabozantinib (n=143), parmi lesquels n=116 patients n'ont reçu aucun autre traitement systémique antérieur.

Dans ce sous-groupe de patients, la majorité des patients étaient des hommes (61,2%), et avaient à l'inclusion un âge médian de 55,2 ans (intervalle : 15 à 87 ans). Deux patients (1,7 %) avaient moins de 18 ans. La majorité des patients étaient diagnostiquées à un stade IV (93,9%) et 96,6% des patients avaient un indice de performance ECOG 0 ou 1. La mutation la plus fréquente était M918T (56,9 %), suivie de mutations extracellulaires de la cystéine (25 %).

Au total, 30,2% des patients avaient reçu une radiothérapie antérieure et 84,5 % des patients ont eu recours à une chirurgie oncologique antérieure.

#### Résultats sur le critère de jugement principal (TRO) dans le sous-groupe

**Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI** (critère de jugement principal), au cut-off du 13 janvier 2023, a été de 84,5% (n=98/116) IC95% [76,6 ; 90,5] dont 25,9% de réponse complète.

## Autres critères de jugement non hiérarchisés

A titre informatif, à cette même date de cut-off (13 janvier 2023), la médiane de la durée de la réponse, de la survie sans progression (évaluées par CRI) et de la survie globale n'ont pas été atteintes.

## Qualité de vie

Une analyse de la qualité de vie a été effectuée dans le cadre de l'étude LIBRETTO-001 à l'aide de 2 questionnaires validés : le Quality-of-Life Questionnaire Core module 30 (QLQ-C30) et une version modifiée de l'outil d'évaluation de la diarrhée induite par le traitement systémique (mSTIDAT). Compte tenu du caractère non comparatif de cette étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette analyse.

### 3.2.2 Etude LIBRETTO-531

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée, réalisée en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de RETSEVMO (selpercatinib) par rapport au cabozantinib ou au vandétanib (choix de l'investigateur) en termes de survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, progressif non précédemment traité par un inhibiteur de tyrosine kinase et présentant une mutation de RET (RET-positif).

#### Traitements reçus

Au total 291 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe selpercatinib (n = 193) : selpercatinib 160 mg, deux fois par jour, par voie orale.
- Groupe cabozantinib/vandétanib selon le choix de l'investigateur (n = 98) : cabozantinib 140 mg une fois par jour par voie orale ou vandétanib 300 mg une fois par jour par voie orale.

A noter que à compter de novembre 2021, tous les patients randomisés dans le groupe cabozantinib/vandétanib ont reçu le cabozantinib<sup>15</sup> (problème de disponibilité du vandétanib).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- nature de la mutation de RET : M918T ou autre,
- traitement au sein du groupe contrôle : cabozantinib ou vandétanib

Les patients du groupe cabozantinib/vandétanib pour lesquels une progression de la maladie avait été identifiée sur critères radiologiques par le CRI pouvaient être traités par selpercatinib (switch possible).

## Critères de jugements

**Le critère d'évaluation principal** a été :

*La survie sans progression (PFS)* évaluée par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1, définie comme le délai entre la randomisation et la première progression de la maladie ou le décès toute cause confondue.

**Les critères de jugement secondaires hiérarchisés** (avec contrôle du risque alpha) ont été :

<sup>15</sup> COMETRIQ (cabozantinib) dispose d'une AMM uniquement chez l'adulte depuis mars 2014. Cette spécialité n'est pas commercialisée en France à ce jour. Il existe une autre spécialité avec du cabozantinib (CABOMETYX) qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication CMT, mais qui est utilisée en pratique courante hors AMM.

1. *La survie sans échec de traitement (Treatment Failure Free Survival, TFFS)* évaluée par le CRI définie comme le délai entre la randomisation et la première apparition d'un des événements suivants :
  - progression radiologique de la maladie (évaluée par le CRI selon les critères RECIST 1.1) ;
  - ou « toxicité inacceptable » nécessitant l'arrêt du traitement évaluée par l'investigateur ;
  - ou le décès toute cause confondue.
2. *Tolérance comparative* définie comme une comparaison de la proportion de temps passé sous traitement avec des Els importants telle qu'évaluée par le score FACT-GP5<sup>16</sup> entre le groupe selpercatinib et le groupe cabozantinib/vandétanib (score de 3 ou 4).

Une analyse intermédiaire de la PFS évaluée par le CRI dans la population ITT a été prévue au protocole lorsque 56 événements étaient observés. L'analyse finale de ce même critère été prévue au protocole lorsqu'entre 74 et 284 événements au maximum étaient observés.

Afin de tenir compte de la multiplicité des hypothèses et des analyses, une procédure d'ajustement pour la multiplicité des tests a été mise en place selon l'approche de suivi séquentiel Kim et DeMets avec la fonction de consommation de alpha de O'Brien Fleming. Le risque alpha global unilatéral a été contrôlé à 0,025.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement (y compris la survie globale) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Population de l'étude

Dans cette étude LIBRETTO-531, la majorité des patients étaient des hommes (59,6 % et 69,4% respectivement dans le groupe selpercatinib et le groupe cabozantinib ou vandétanib respectivement), avaient un âge médian de 56 ans et 53,5 ans et près des trois quarts d'entre eux étaient âgés de moins de 65 ans. Seul un patient avait moins de 18 ans. Les patients avaient presque exclusivement un statut ECOG 0 ou 1 (99,5% et 95,9% des patients respectivement).

Le type de mutation de RET était connue pour 94,8% des patients du groupe selpercatinib et 99% des patients du groupe cabozantinib ou vandétanib. Il s'agissait d'une mutation M918T sur l'exon 16 du gène RET pour presque les deux tiers des patients (62,7% et 62,2% respectivement).

A l'inclusion, 89,6% du groupe selpercatinib et 87,8% du groupe cabozantinib ou vandétanib avaient reçu un traitement antérieur. Il s'agissait d'une chirurgie pour 86,5% et 86,7%, d'une radiothérapie pour environ un tiers (30,1% et 39,8%) et d'un traitement systémique/locorégional (autre qu'un inhibiteur de tyrosine kinase) pour 1% et 4,1% des patients.

## Résultats sur le critère de jugement principal

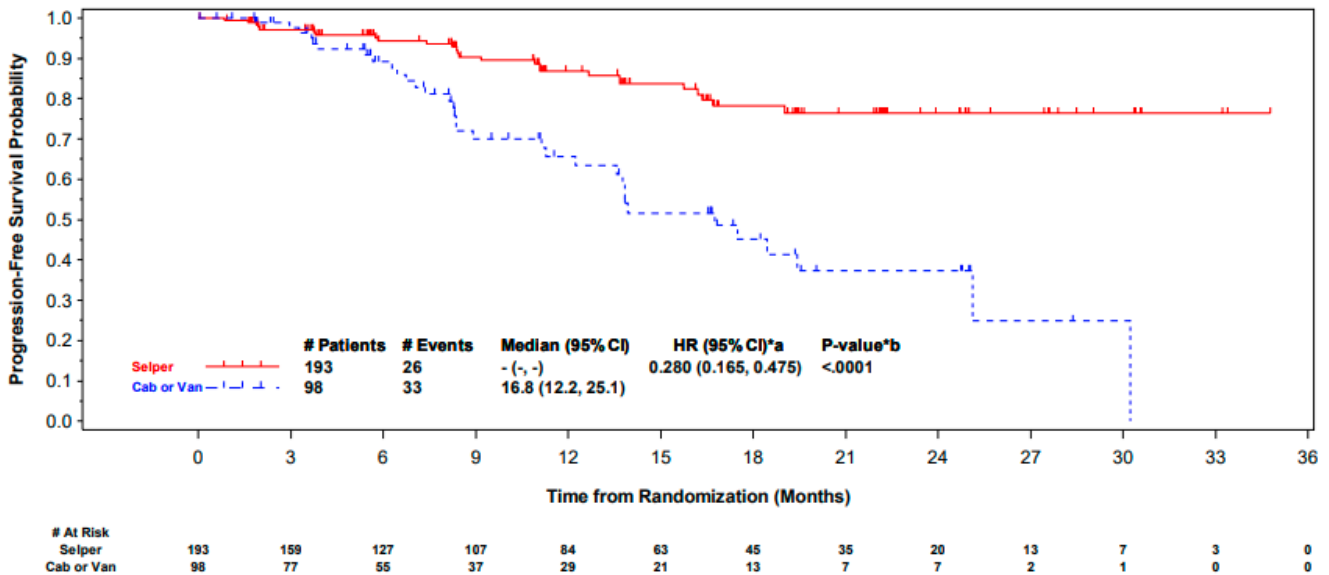
Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, à la date du cut-off (22/05/2023), dans la population ITT :

---

<sup>16</sup> l'échelle FACT-G comporte un item GP5 « high side effect bother (effet secondaire jugé élevé) » évalué sur un score de 5 points

**La survie sans progression (PFS)** évaluée par le comité de revu indépendant (CRI) : Après une durée médiane de suivi de de 12,5 mois (groupe selpercatinib) et 11 mois (cabozantinib ou vandétanib), 59 événements de SSP (26 versus 33) ont été observés au cours du suivi (56 attendus). Les événements étaient essentiellement des progressions (cf. tableau 2 ci-dessous). La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe selpercatinib versus 16,8 mois [12,2 ; 25,1] dans le groupe cabozantinib ou vandétanib, HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475], p<0,0001.

Figure 1 : Courbe de survie sans progression (représentation Kaplan Meier). Etude LIBRETTO-531



Cutoff Date: 2023-05-22.

Tableau 2 : Statut évolutifs et causes des censures au Cut-off du 22/05/2023\_ Etude LIBRETTO-531

	Groupe Selpercatinib n=193	Groupe Cabozantinib/vandétanib n=98
<b>Statut évolutif (n, %)</b>		
Progression de la maladie	23 (11,9)	31 (31,6)
Décès (sans mesure de la progression de la maladie)	3 (1,6)	2 (2,0)
Censurés	167 (86,5)	65 (66,3)
<b>Censurés (n, %)</b>		
Absence de mesure de la tumeur à l'inclusion	5 (2,6)	4 (4,1)
Absence de mesure de la tumeur après l'inclusion	8 (4,1)	5 (5,1)
Instauration d'un nouveau traitement anticancéreux	1 (0,5)	9 (9,2)
Vivants sans progression documentée de la maladie	152 (78,8)	44 (44,9)
Décès ou progression de la maladie après au minimum deux évaluations manquantes de mesure de la tumeur	0	2(2,0)
Retrait du consentement	1 (0,5)	1 (1,0)

### Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Lors de l'analyse intermédiaire, à la date du cut-off (22/05/2023) :

1. **La survie sans échec de traitement (Treatment Failure Free Survival, TFFS)** évaluée par le CRI : Après une durée médiane de suivi de respectivement 12,5 mois et 11 mois, un total de 64 événements de TFFS a été observé au cours du suivi. La médiane de survie sans échec de traitement n'a pas été atteinte dans le groupe selpercatinib versus 13,9 [11,27 ;25,10] mois dans le groupe cabozantinib ou vandétanib, HR = 0,254; IC95% [0,153 ; 0,423] ; p≤0.0001 ;
2. **Tolérance comparative** : une différence statistiquement significative a été observé entre les deux groupes pour le critère de la tolérance comparative (groupe selpercatinib n=161 et groupe contrôle n=81) avec une proportion de 8% dans le groupe selpercatinib et de 24% dans le groupe cabozantinib/vandétanib, soit une différence de -16% (IC<sub>95%</sub> : [-23, -10], p≤0.0001).

A noter que 24 des 31 patients du groupe cabozantinib/vandétanib ayant progressé ont effectué un « switch » vers le groupe selpercatinib.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LIBRETTO-531 dans des analyses exploratoires à l'aide de plusieurs questionnaires dont le QLQ-C30 et le EQ-5D-5L. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses (sans contrôle du risque alpha) et du caractère ouvert de cette étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Les données des études

#### 3.3.1.1 Etude LIBRETTO-001

Dans l'étude non comparative LIBRETTO-001, à la date de cut-off du 13 janvier 2023, les événements indésirables rapportés (EI) ci-après, sont ceux dans la population de patients avec un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) RET-positif (n=324).

### Evénement indésirables les plus fréquents

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (≥ 20%) observés ont été : la diarrhée (47,5%), la sécheresse buccale (43,2%), l'hypertension (46,3%), la fatigue (46%), l'augmentation des ASAT (36,4%), l'augmentation des ALAT (33,0%), l'œdème périphérique (38,6%), la constipation (42,9%), les nausées (39,2%), les céphalées (33,6%), l'hypercréatininémie (34,6%), les douleurs abdominales (33,6%), les arthralgies (31,5%), les vomissements (29,0%), l'hypocalcémie (28,4%), la toux (26,2%), les douleurs dorsales (23,8%) la dyspnée (23,1%), l'allongement du QT (22,5%) et le rash (21,9%).

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

Les événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 76,9% (249/324) patients. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents (>5%) rapportés ont été : l'hypertension artérielle (22,2%), l'augmentation des ALAT (9%), l'augmentation des ASAT (7,7%), l'hyponatrémie (8,3%), la diarrhée (6,8%), la lymphopénie (8%), l'hypocalcémie (5,2%) et la pneumonie (5,2%).

### Evénements indésirables (EI) graves

Les événements indésirables (EI) graves ont été rapportés chez 51,5% (167/324) patients. Les EI graves les plus fréquents (> 2%) ont été : la pneumonie (4,6%), l'hyponatrémie (2,5%), les douleurs abdominales (3,1%), la septicémie (2,8%) et la diarrhée (2,5%).

## Décès

Parmi les 38 patients décédés du fait de la survenue d'un EI, un décès a été considéré comme lié au selpercatinib par l'investigateur. La patiente est décédée des suites d'une pneumopathie inflammatoire avec insuffisance respiratoire aiguë.

### 3.3.1.2 Etude LIBRETTO-531

#### Evénements indésirables (EI) les plus fréquents

Les événements indésirables suivants (EI) (>20%) ont été observés plus fréquemment :

- Dans le groupe des patients traités par selpercatinib : l'hypertension (42,5% vs. 41,2%), la sécheresse buccale (31,6% vs. 10,3%) et les céphalées (22,8% vs. 20,6%) ;
- Dans le groupe des patients traités par cabozantinib/vandétanib : la diarrhée (26,4% vs. 60,8%), le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (3,1% vs. 42,3%), l'augmentation des ALAT (26,4% vs. 34%), l'augmentation des ASAT (23,8% vs. 38,1%), les nausées (10,4% vs. 32%), la fatigue (18,7% vs. 21,6%), la diminution de l'appétit (11,9% vs. 27,8%), le rash (14,5% vs. 20,6%), l'hypocalcémie (10,4% vs. 25,8%), inflammation muqueuse (7,3% vs. 25,8%), la perte de poids (5,2% vs. 27,8%), les vomissements (7,8% vs. 20,6%) et la protéinurie (1,6% vs. 23,7%).

#### Evénements indésirables (EI) de grades $\geq 3$

Les EI de grades  $\geq 3$  ont été rapportés chez 102/193 patients (52,8%) dans le groupe selpercatinib et 74/98 (76,3%) dans le groupe cabozantinib/vandétanib.

Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquents (>5% dans un des deux groupes) ont été : l'hypertension (18,7% dans le groupe selpercatinib vs. 17,5% dans le groupe cabozantinib/vandétanib), l'augmentation des ALAT (10,4% vs. 2,1%), la fatigue (3,6% vs. 5,2%), la diarrhée (3,1% vs. 8,2%), l'inflammation des muqueuses (0,5% vs. 13,4%), le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire (0% vs. 9,3%), l'hypocalcémie (1,0% vs. 7,2%), la nausée (1,0% vs. 5,2%) et la diminution de l'appétit (0,5% vs. 5,2%).

#### Evénements indésirables (EI) graves

Les EI graves ont été rapportés chez 42/193 patients (21,8%) dans le groupe selpercatinib et 26/98 (26,8%) dans le groupe cabozantinib/vandétanib.

Les EI graves les plus fréquents (> 2% dans un des deux groupes) ont été : l'hypertension (1,0% dans le groupe selpercatinib et 4,1% dans le groupe cabozantinib/vandétanib), et la pancréatite (0% vs. 2,1%).

#### Evénements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 9/193 patients (4,7%) dans le groupe selpercatinib et 26/98 (26,8%) dans le groupe cabozantinib/vandétanib.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents (> 1% dans un des deux groupes) ont été : les troubles généraux et anomalies au site d'administration (1,6% vs. 4,1%), trouble de la peau et du tissu cutané (0% vs. 7,2%), les affections gastro-intestinales (0% vs. 5,2%), les affections du système nerveux (0% vs. 3,1%).

## Décès

Au total, 10 patients sont décédés sous traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose de traitement : 6 (3,1%) patients du groupe selpercatinib et 4 (4,1%) patients du groupe cabozantinib/vandétanib.

Parmi les 6 patients du groupe selpercatinib décédés sous traitement ou dans les 30 jours suivant la dernière dose, le décès a été attribué à : une progression de la maladie (2), une infection à COVID-19 (1), une acidocétose diabétique (1), une défaillance multiviscérale (1) et une mort subite (1).

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

Tableau 3 : Tableau de synthèse des EI dans l'étude LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531

	Etude LIBRETTO-001	Etude LIBRETTO-531 (ratio 2 :1)	
	Groupe Selpercatinib CMT RET-positif n=324 (%)	Groupe Selpercatinib n=193 (%)	Groupe Cabozantinib/ vandétanib n=98 (%)
Ensemble des EI	324 (100,0)	186 (96,4)	96 (99,0)
EI graves	167 (51,5)	42 (21,8)	26 (26,8)
EI de grade $\geq 3$	249 (76,9)	102 (52,8)	74 (76,3)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	30 (9,3)	9 (4,7)	26 (26,8)
EI ayant entraîné le décès	17 (5,2)	4 (2,1)	2 (2,1)

## Événements indésirables d'intérêt particuliers

### Elévation des ASAT et ALAT

Parmi les patients traités par selpercatinib, 23,8% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ASAT dont 9 patients (4,6%) avec EI de grade  $\geq 3$  et 38,1% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ASAT dont 2 patients (2,1%) avec EI de grade  $\geq 3$  chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib.

Parmi les patients traités par selpercatinib, 26,4% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ALAT dont 19 patients (9,8%) avec un EI de grade  $\geq 3$  et 34,0% ont présenté au moins un EI lié à une élévation des ALAT dont 2 patients (2,1%) avec un EI de grade  $>3$  chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib.

### Hypersensibilité

Un patient (0,5%) du groupe selpercatinib a présenté un EI « hypersensibilité ». Cet EI a été considéré de grade 3.

### Allongement de l'intervalle QT

Parmi les patients traités par selpercatinib, 26/193 patients (13,5%) ont eu au moins un EI « allongement de l'intervalle QT » dont 9 patients (4,7%) avec un EI de grade  $\geq 3$  et chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib, 13/97 patients (13,4%) ont eu au moins un EI « allongement de l'intervalle QT » dont 2 patients (2,1%) avec un EI de grade  $\geq 3$ .

### Hypertension artérielle

Parmi les patients traités par selpercatinib, 83/193 patients (43%) ont eu au moins une augmentation de leur pression artérielle et chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib, 40/97 patients (41,2%) ont eu au moins une augmentation de leur pression artérielle.



## Hypothyroïdie

Parmi les patients traités par selpercatinib, 12/193 patients (6,2%) ont présenté une hypothyroïdie et chez les patients traités par cabozantinib ou vandétanib, 4 patients (4,1%) ont présenté une hypothyroïdie.

### 3.3.2 Les données du PSUR

Le laboratoire a fourni un rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR) couvrant la période du 9 novembre 2022 au 8 mai 2023. Durant cette période, aucune information n'a été considérée comme ayant un impact sur la balance Bénéfice/Risque du produit dans l'indication considérée.

### 3.3.3 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de RETSEVMO (selpercatinib) (version 7.0, 27/05/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

## 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

## 3.5 Programme d'études

### → Dans l'indication évaluée

#### Adulte

A la date de cette évaluation, l'AMM de RETSEVMO (selpercatinib) est conditionnée aux obligations suivantes :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LIBRETTO-001	Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du selpercatinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC à fusion RET positive, d'un cancer de la thyroïde à fusion RET positive et d'un CMT avec mutation RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport final de l'étude pivot LIBRETTO-001	31 décembre 2023
LIBRETTO-531	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du selpercatinib dans le traitement des patients atteints de CMT avec mutation RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase 3 J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib au traitement au choix du praticien (entre le cabozantinib ou le vandétanib) chez les patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf d'inhibiteur de kinase et mutation RET.	28 février 2025

## Enfant et adolescent

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP) défini par l'EMA des études chez l'enfant et l'adolescent sont prévues dont les études suivantes :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
(PIP)	Essai ouvert, monobras, en deux phases pour évaluer la dose maximum tolérée (DMT)/dose recommandée de phase 2 (RP2D), la pharmacocinétique, l'innocuité et l'activité du selpercatinib chez les adolescents de 12 à moins de 18 ans (et les adultes) atteints de tumeurs solides en rechutes ou réfractaires, y compris les cancers médullaires de la thyroïde avec fusion du gène RET et d'autres tumeurs avec activation de la RE.	ND
(PIP)	Essai ouvert, à un seul bras, en deux phases pour évaluer la limitation de dose oxicités, dose maximale tolérée (DMT), pharmacocinétique, sécurité et activité du selpercatinib chez les enfants de 6 mois à moins de plus de 18 ans (et adultes) avec une altération activatrice du RET tumeur solide ou primaire du SNC en rechute/réfractaire	ND

Plus d'informations sont disponibles sur le site de l'EMA : EMEA-002544-PIP01-18-M01 - paediatric investigation plan | European Medicines Agency (europa.eu)

## 4. Discussion

Au total, il est rapporté pour RETSEVMO (selpercatinib), dans une analyse effectuée à partir des données de cohorte de l'étude non comparative de phase I-II (**LIBRETTO-001**), un taux de réponse globale de 84,5% (n=98/116) IC<sub>95%</sub> [76,6 ; 90,5] dont 25,9% avec une réponse complète.

Dans l'étude comparative (**LIBRETTO-531**), RETSEVMO (selpercatinib) a démontré une supériorité statistiquement significative par rapport au groupe contrôle (cabozantinib ou vandétanib, selon le choix de l'investigateur) dans une étude réalisée en ouvert chez 291 patients :

- **Sur le critère de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par le CRI.**  
La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe selpercatinib et a été de 16,8 [12,2 ; 25,1] mois dans le groupe cabozantinib ou vandétanib, HR = 0,280 IC<sub>95%</sub> [0,165 ; 0,475], p<0,0001
- Sur les deux critères de jugement secondaires hiérarchisés : survie sans échec de traitement, HR = 0,280 IC<sub>95%</sub> [0,165 ; 0,475], p<0,0001 et sur la tolérance comparative avec une proportion de 8% dans le groupe selpercatinib et de 24% dans le groupe cabozantinib/vandétanib, soit une différence de -16% (IC<sub>95%</sub> : [-23, -10], p≤0.0001).

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- ➔ Concernant l'étude LIBRETTO-001 (étude non comparative de phase I/II) de faible qualité méthodologique :
  - les données sont issues d'une analyse supplémentaire (SAS1), dans un sous-groupe de patients exploratoire.
  - dans la mesure où il s'agit d'une étude de phase I-II non comparative, l'absence de bras contrôle ne permet pas d'estimer l'ampleur de l'effet observé ;
  - le critère de jugement principal (taux de réponse global) est un critère intermédiaire.
- ➔ Concernant l'étude LIBRETTO-531 (étude comparative de phase III) :
  - le caractère ouvert de cette étude qui peut induire un biais d'évaluation ;
  - le traitement était au choix de l'investigateur (cabozantinib ou vandétanib) dans le groupe contrôle : parmi les 98 patients du groupe contrôle, 73 patients ont été traités par

cabozantinib et 25 patients ont été traités par vandétanib (seul produit avec une AMM dans l'indication considérée chez l'adulte en France). Aucune comparaison directe entre ces deux produits n'est disponible ;

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la survie globale dans la mesure où ce critère de jugement est un critère secondaire exploratoire (sans ajustement du risque alpha) ;
- le caractère exploratoire de la qualité de vie comme critère de jugement secondaire qui ne permet pas de conclure formellement sur ce critère ;
- les données comparatives sont issues d'une analyse intermédiaire (cut-off du 22 mai 2023) avec un suivi à court terme (12 mois) et une possible surestimation de l'effet ;
- le choix des critères de jugement secondaires hiérarchisés qui est discutable (Treatment Failure Free Survival, TFFS et tolérance comparative), sans hiérarchisation sur la survie globale. En outre, les données pour la tolérance comparative (évaluation par le patient) ne sont pas exhaustives.
- les données 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 des mêmes études que l'adulte qui autorisaient l'inclusion de patients à partir de l'âge de 12 ans (LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531), et sont très limitées (n=3 patients).

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice par rapport au vandétanib et au cabozantinib en termes de survie sans progression, RETSEVMO (selpercatinib), inhibiteur spécifique du RET, est un traitement de première ligne atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

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

### 5.3 Service Médical Rendu

En 1ère ligne de traitement :

- Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important. RETSEVMO (selpercatinib) a démontré une supériorité en termes de survie sans progression par rapport au vandétanib ou au cabozantinib, sans démonstration d'un gain en survie globale.

- Il s'agit d'un traitement de 1ère ligne du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) à un stade avancé avec mutation du gène RET au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression par rapport au traitement au choix de l'investigateur (vandétanib ou au cabozantinib), dans une étude de phase III ouverte randomisée,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité ou la qualité de vie,
- de l'absence de données permettant d'évaluer un impact supplémentaire sur le parcours de soin et/ou de vie,

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) 40 mg et 80 mg, gélules, est important dans l'indication « en monothérapie dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET ».**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg, gélules, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET et aux posologies de l'AMM.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

En 1ère ligne de traitement, compte tenu :

- d'une démonstration de supériorité de RETSEVMO (selpercatinib) par rapport au cabozantinib ou vandétanib en termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (HR = 0,280 ; IC95% [0,165 ; 0,475],  $p < 0,0001$ ), dans une étude de phase III, randomisée en ouvert (LIBRETTO-531) ;
- d'une tolérance qui a été jugée favorable ;
- d'une prise en charge considérée comme similaire entre l'adulte et l'adolescent. Les études (LIBRETTO-001 et LIBRETTO-531) n'ayant inclus que 3 adolescents, les données d'efficacité de l'adulte ont été acceptées comme extrapolables aux adolescents de 12 ans et plus ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire, dans un contexte de maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie ;
- des résultats disponibles avec un court suivi (suivi médian de 1 an à l'analyse intermédiaire devenue l'analyse principale) ;

**la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au vandétanib ou au cabozantinib, dans le traitement de 1ère ligne des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé, présentant une mutation du gène RET.**

## 5.5 Population cible

La population cible de RETSEVMO (selpercatinib) inclue les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans atteints de CMT avancé, présentant une mutation de RET (RET-positif) et naïfs de traitement systémique antérieur (en 1ère ligne de traitement).

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 environ 10 000 pour l'année 2018 en France<sup>17</sup>.

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer rare représentant 5% à 10% des cancers de la thyroïde soit au maximum 500 à 1000 patients par an.

Environ 12% des patients diagnostiqués pour un cancer médullaire de la thyroïde sont à un stade avancé (IIIB-IV) et éligibles à un traitement systémique soit 60 à 120 patients par an<sup>18</sup> (et selon avis d'experts).

Parmi eux, 75% présentent une forme sporadique de la maladie et 25% présentent une forme héréditaire.

Parmi les patients présentant une forme sporadique, 60% présentent une mutation de RET soit 27 à 54 patients. Parmi les patients présentant une forme héréditaire, 90% présentent une mutation de RET soit 14 à 28 patients.

Concernant les adolescents, l'incidence spécifique du cancer de la thyroïde pour la tranche d'âge 15-19 ans est estimée entre 4,4 et 11 /1 000 000<sup>19</sup>. D'après l'INSEE, les adolescents âgés de 12 à 17 ans étaient au nombre de 5 176 905 en France en 2023<sup>20</sup>.

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

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

**La population cible est estimée entre environ 50 et 90 patients par an (adultes et adolescents à partir de 12 ans).**

<sup>17</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs Solides. 372 p. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019.

<sup>18</sup> Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). mars 1998;48(3):265-73.

<sup>19</sup> Colonna M, Grande E, Jónasson JG, Group EW. Variation in relative survival of thyroid cancers in Europe: Results from the analysis on 21 countries over the period 1983–1994 (EUROCARE-3 study). Eur J Cancer. 1 oct 2006;42(15):2598-608.

<sup>20</sup> Age de la population en France. Source [lien hypertexte] : Insee, estimations de population.

## 5.6 Demande de données

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

## 5.7 Recommandations

La commission de la Transparence recommande par ailleurs d'être destinataire de données à plus long terme concernant l'étude comparative LIBRETTO-531 notamment sur la survie sans progression et la survie globale.