

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

selpercatinib

**RETSEVMO 40 mg et 80 mg,
gélules**Extension d'indication et Réévaluation à la
demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET et en 1ère ligne de traitement »

Avis favorable au maintien du remboursement « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, non précédemment traités par un inhibiteur de RET et en 2e ligne de traitement et plus. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le cadre du réarrangement de RET (REarranged during Transfection), les fusions RET s'observent chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé.</p> <p>RETSEVMO (selpercatinib), inhibiteur spécifique du RET, est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET et non précédemment traités par un inhibiteur de RET.</p> <p>En 2^e ligne et plus RETSEVMO (selpercatinib) peut être utilisé chez les patients non précédemment traités par un inhibiteur de RET mais sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives (données d'un essai monobras de phase I/II dont le critère de jugement principal est un taux de réponse objective) qui ne permettent pas de quantifier l'apport de RETSVEMO (selpercatinib) ni d'en préciser sa place par rapport à aux alternatives.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>En 1ère ligne : le SMR est IMPORTANT.</p> <p>En 2e ligne et plus : le SMR reste FAIBLE.</p>

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>En 1ère ligne :</p> <p>Un progrès thérapeutique par rapport à un traitement par immunothérapie et chimiothérapie, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la supériorité statistiquement significative de RETSEVMO (selpercatinib) en termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, dans une étude de phase III, randomisée en ouvert par rapport à la chimiothérapie et l'immunothérapie (LIBRETTO-431), <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale 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 de qualité de vie ; – le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) notamment marqué par un nombre plus important dans le groupe selpercatinib que dans le groupe contrôle d'EI de grades ≥ 3 (70,3% <i>versus</i> 57,1%), d'EIG (34,8% <i>versus</i> 23,5%) et de décès suite à des EI (4,4% <i>versus</i> 0,0%), ainsi qu'une cardiotoxicité (notamment hypertension artérielle de grades ≥ 3 (20,3% <i>versus</i> 3,1%)) observés dans l'étude LIBRETTO-431 et allongement de l'intervalle QT de grades ≥ 3 (8,9% <i>versus</i> 0,0%), EI mentionnés dans le RCP et faisant l'objet d'un PGR ; <p>la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à un traitement par immunochimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.</p> <p>En 2e ligne et plus :</p> <p>Pas de progrès dans la prise en charge (ASMR V).</p> <p>Compte tenu des données d'actualisation disponibles issues d'une étude de phase I/II multi-cohortes de type « basket » (LIBRETTO-001) de faible qualité méthodologique et ne permettant pas de quantifier la taille de l'effet en l'absence de comparateur.</p>
Population cible	<p>La population cible est estimée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Entre environ 250 et 500 patients par an dans le traitement de 1^{ère} ligne. – Entre environ 90 et 260 patients par an dans le traitement de 2^e ligne et plus.
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.
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.2.1 En 1ère ligne de traitement	7
2.2.2 En 2e ligne et plus de traitement	11
2.3 Couverture du besoin médical	13
2.4 Données disponibles	13
2.5 Synthèse des données d'efficacité	14
2.5.1 Etude LIBRETTO-001	14
2.5.2 Etude LIBRETTO-431	15
2.6 Profil de tolérance	19
2.6.1 Données de tolérance issues des études cliniques	19
2.6.2 Données de tolérance issues des PSUR	22
2.6.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques	23
2.6.4 Données issues du RCP	23
2.7 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	24
2.8 Programme d'études	25
3. Discussion	25
4. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
4.2 Comparateurs cliniquement pertinents	26
4.3 Service Médical Rendu	27
4.3.1 En 1ère ligne de traitement	27
4.3.2 En 2e ligne et plus de traitement	27
4.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
4.4.1 En 1ère ligne de traitement :	28
4.4.2 En 2e ligne et plus de traitement	29
4.5 Population cible	29
4.6 Demande de données	30

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Mars 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication (1ère ligne de traitement) Réévaluation à la demande de la CT (2^e ligne et plus de traitement)
Précisions sur le contexte	<p>– Extension d'indication : un avis défavorable au remboursement en 1^{ère} ligne, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) a été rendu par la CT (avis CT du 1^{er} février 2023¹).</p> <p>Le laboratoire sollicite cette indication de 1^{ère} ligne sur la base de nouvelles données.</p> <p>– Réévaluation à la demande de la CT : la Commission de la transparence a octroyé un avis conditionnel le 2 juin 2021 (SMR faible et ASMR V) 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 2^e ligne et plus).</p> <p>La présente demande de réévaluation fait suite à l'avis conditionnel CT du 2 juin 2021².</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées*	<p>selpercatinib (L01EX22)</p> <p>RETSEVMO 40 mg, gélule</p> <p>– plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 353 6 2)</p> <p>RETSEVMO 80 mg, gélule</p> <p>– plaquette(s) thermoformée(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélule(s) (CIP : 34009 302 354 0 9)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	LILLY FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM et indication sollicitée par le laboratoire :</p> <p>« <i>RETSEVMO (selpercatinib) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET.</i> »</p> <p>A noter que cette indication inclut :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le traitement des patients en 1^{ère} ligne (ayant obtenu un avis défavorable au remboursement le 1^{er} février 2023) ; – le traitement des patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine (soit en 2^e ligne et plus, ayant obtenu un avis favorable au remboursement le 2 juin 2021).
AMM	<p>AMM initiale : 11/02/2021 (procédure centralisée)</p> <p>AMM conditionnelle</p>

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 1er février 2023 relatif à RETSEVMO (selpercatinib). Disponible en ligne : [ps://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/retsevmo_01022023_synthese_ct19920.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/retsevmo_01022023_synthese_ct19920.pdf)

² HAS. Avis de la Commission de la transparence du 2 juin 2021 relatif à RETSEVMO (selpercatinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

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 :

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

L'AMM est associé à un PGR

Extension d'indication :

- 21/06/2022 (procédure centralisée) : 1^{ère} ligne CBNPC avec fusion du RET

Conditions et statuts

Conditions de prescription et de délivrance

- Liste I
- Médicament à prescription hospitalière (PH)
- Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

Posologie dans l'indication évaluée

« 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 [...] »

« Pour plus de précision, se référer au RCP »

Classe pharmacothérapeutique

Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase RET.

Information au niveau international

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier RETSEVMO, l'indication aux Etats-Unis est la suivante : « RETSEVMO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of Adult patients with metastatic RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) ».

	<p>RETSEVMO est pris en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> – dans l’indication AMM : au Royaume-Uni, en Allemagne, et en Espagne. – dans l’indication uniquement de 2^e ligne et plus : au Pays-Bas, en Belgique et en Italie.
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué RETSEVMO (selpercatinib) dans l’indication concernée par la présente demande :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en traitement de 1^{ère} ligne et lui a octroyé un SMR « INSUFFISANT » (avis CT du 1^{er} février 2023³). – en 2^e ligne et plus et lui a octroyé un SMR « FAIBLE » et une « ASMR V » (avis conditionnel CT du 2 juin 2021⁴). Le maintien de cet avis a été 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. L’avis CT du 1^{er} février 2023 a maintenu les conclusions de 2021, dans cette indication de 2^e ligne et plus et un avis défavorable à l’autorisation d’accès précoce a été rendu le 17 mars 2022⁵ pour cette même indication en 2^e ligne et plus.
Autres indications de l’AMM	<p>RETSEVMO (selpercatinib) est également indiqué dans le cancer de la thyroïde avec fusion du gène RET (adultes) et dans le cancer médullaire de la thyroïde avec mutation du gène RET (adultes et adolescents).</p> <p>(Cf. RCP pour le libellé d’indication de l’AMM)</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d’évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d’examen : 13 mars 2024. • Date d’adoption : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contributions écrites de Association Patients en Réseau et ALK France) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l’affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l’ensemble des cancers du poumon⁶. Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

- carcinomes épidermoïdes (15% à 25% des cas) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75% à 85% des cas) : adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules notamment.

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

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 1er février 2023 relatif à RETSEVMO (selpercatinib). Disponible en ligne : [ps://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/retsevmo_01022023_synthese_ct19920.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/retsevmo_01022023_synthese_ct19920.pdf)

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 2 juin 2021 relatif à RETSEVMO (selpercatinib). Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

⁵ Décision n° 2022.0082/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d’accès précoce de la spécialité RETSEVMO. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/retsevmo_ap51_dc_et_avisct.pdf

⁶ INCa – Cancer du poumon : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancerdu-poumon/Les-points>

mutuellement exclusives des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CBNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.)^{7,8}.

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

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2013 et 2019, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 8% pour les stades métastatiques (stade IV), de 35% pour les stades localement avancés (stade III), et de 63% pour les stades localisés (stades I-II)⁹. Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement¹⁰.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 52 000 nouveaux cas estimés par an en 2023)¹¹. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 En 1ère ligne de traitement

Le traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique repose sur l'immunothérapie ou l'immunochimiothérapie, pour les patients éligibles.

Le pembrolizumab est un traitement de 1^{ère} intention :

- en monothérapie, chez les patients PD-L1 \geq 50%¹²,
- en association à la chimiothérapie, quelle que soit l'expression de PD-L1 :
 - en association à une chimiothérapie de pémétréxed et sel de platine, dans le CBNPC non épidermoïde¹³,
 - en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel (ou nab-paclitaxel), dans le CBNPC épidermoïde¹⁴,

D'autres immunothérapies constituent des alternatives au pembrolizumab en tant que traitement de 1^{ère} ligne. Leur positionnement vis-à-vis du pembrolizumab ne peut cependant pas être déterminé. Il s'agit de :

⁷ Planchard. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. 2020;71.

⁸ 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

⁹ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

¹⁰ INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie>

¹¹ Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 (santepublique-france.fr)

¹² KEYTRUDA – Avis CT du 17/05/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15941_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_1ere_ligne_Avis2_CT15941.pdf

¹³ KEYTRUDA – Avis CT du 20/02/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17280_KEYTRUDA_PIC_EI_poumon_avec_pemetrexed_Avis3_CT17280.pdf

¹⁴ KEYTRUDA – Avis CT du 09/10/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_%C3%A9pidermo%C3%AFde_PIC_EI_Avis3_CT17673.pdf

- l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine¹⁵,
- LIBTAYO (cémipimab) en monothérapie (PD-L1 ≥ 50% uniquement)¹⁶,
- TECENTRIQ (atezolizumab) en monothérapie (toute histologie, PD-L1 ≥ 50% uniquement) ou en association (CBNPC non épidermoïde uniquement)¹⁷,
- IMFINZI/IMJUDO (durvalumab/trémélimumab)¹⁸.

En cas de contre-indication à l'immunothérapie, une chimiothérapie est indiquée. Il s'agit d'une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à l'une des molécules suivantes : vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ou pémétréxed (uniquement dans le CBNPC non épidermoïde pour ce dernier). Dans les CBNPC non épidermoïdes, le bévacicumab peut être associé à la bithérapie, en l'absence de contre-indication. Par ailleurs, le choix du traitement en première ligne prend en compte en plus de l'anomalie moléculaire et de l'histologie, l'état général du patient.

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 inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) dès la 1^{ère} ligne de traitement.

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

La Commission de la Transparence a octroyé un SMR insuffisant à ce produit en 1^{ère} ligne (avis CT du 1^{er} février 2023), tout comme un autre inhibiteur spécifique du RET dénommé GAVRETO (pralsetinib) ayant eu un développement concomitant, sur la base d'études de phase I/II (LIBRETTO-001 et ARROW).

RETSEVMO (selpercatinib) est préconisé comme une option thérapeutique dès la 1^{ère} ligne de traitement dans les recommandations internationales^{19,20}.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation (1^{ère} ligne)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Tout type histologique				
Génériques du cisplatine <i>Accord, Hikma, Kabi, Teva, Viatris</i>	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	-	-	-
Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Medac, Teva, Viatris</i>	Carcinome du poumon à petites cellules	-	-	-

¹⁵ OPDIVO/YERVOY – Avis CT du 19/10/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19585_OPDIVO_YERVOY_PIC_REEV_AvisDef_CT19585&19586.pdf

¹⁶ LIBTAYO – Avis CT du 06/10/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19371_LIBTAYO_POUMON_PIC_EI_AvisDef_CT19371.pdf

¹⁷ TECENTRIQ – Avis CT du 21/10/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18460_TECENTRIQ_PIC_REEV_AvisDef_CT18460.pdf

¹⁸ IMFINZI/TREMELIMUMAB – Avis CT du 30/08/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20228_IMFINZI_TREMELIMUMAB_ASTRAZENECA_PIC_INS_EI_AvisDef_CT20228-20227.pdf

¹⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. February 2024. Version 2.2024

²⁰ L. E. Hendriks, K. M. Kerr, J. Menis, T. S. Mok, U. Nestle *et al.* Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;29 (Issue 4)

NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques (Accord, Arrow, Medac, Sandoz)</i>	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	-
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly et génériques (Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Sandoz, Sun)</i>	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	-	-	-
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis et génériques (Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Nordic, Pharmaki)</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb et génériques (AHCL, Arrow, Cipla, Hospira, Kabi, Sandoz, Teva, Viatrix)</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	-	-	-
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	En monothérapie, 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2017 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la bithérapie à base de sels de platine
TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	En monothérapie 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 ≥ 50 % sur les cellules tumorales (TC) ou ≥ 10 % sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur (IC) et qui ne sont pas atteints d'un CBNPC avec EGFR muté ou réarrangement du gène ALK (ALK-positif).	13/10/2021 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie
LIBTAYO (cemiplimab) <i>Sanofi-Aventis</i>	En monothérapie 1 ^{ère} ligne du CBNPC exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1, localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	06/10/2021 (Inscription)	Important	N'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique
OPDIVO (nivolumab) YERVOY (ipilimumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK.	19/10/2022 (Réévaluation)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie
IMFINZI (durvalumab) IMJUDO (trémélimumab) <i>Astrazeneca</i>	En association à une chimiothérapie à base de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR ou de ALK	30/08/2023 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie, au même titre que l'association OPDIVO/YERVOY

CBNPC non épidermoïde

ALIMTA (pémétrexed) <i>Lilly et génériques (Arrow, Ever, Kabi, Stragen, Sun, Viatris, Zentiva)</i>	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CNNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde
AVASTIN (bévacizumab) <i>Roche et génériques (Amgen, Biosimilar, Celltrion, Mabxience, Pfizer, Samsung, Stada)</i>	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde
TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Réévaluation)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bevacizumab, paclitaxel et carboplatine
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	En association à une chimiothérapie pémétrexed et platine, en 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK	20/02/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité par rapport à la chimiothérapie par pémétrexed et sel de platine (ECOG 0 ou 1)

CBNPC épidermoïde

KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	En association au carboplatine et au paclitaxel ou au nabpaclitaxel, 1 ^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde	09/10/2019 (Inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'association carboplatine et paclitaxel ou nab-paclitaxel (ECOG 0 ou 1)
---	---	-----------------------------	-----------	---

A noter que les inclusions de l'étude LIBRETTO-431 (décrite ci-après) a débuté le 17 février 2020, alors que :

- KEYTRUDA (pembrolizumab), en monothérapie, a obtenu son AMM en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique avec PD-L1 \geq 50%, sans mutation EGFR ou ALK, le 27/01/2017.
- KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie de pémétrexed et platine, a obtenu son AMM en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde le 04/09/2018.
- KEYTRUDA (pembrolizumab), en association à une chimiothérapie de carboplatine et paclitaxel ou nabpaclitaxel, a obtenu son AMM en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique épidermoïde le 11/03/2019.
- TECENTRIQ (atézolizumab), en association au bévacizumab, paclitaxel et carboplatine, a obtenu son AMM en 1^{ère} ligne du CBNPC métastatique non-épidermoïde, sans mutation EGFR ou ALK, le 05/03/2019.
- Les autres immunothérapies (OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipilimumab), TECENTRIQ (atézolizumab) en monothérapie, LIBTAYO (cemiplimab) en monothérapie et IMFINZI/IMJUDO (durvalumab/tréméli-mumab)) n'étaient pas disponibles au moment de l'étude LIBRETTO-431 compte-tenu de dates d'AMM postérieures au début des inclusions.

2.2.2 En 2e ligne et plus de traitement

→ Traitements médicamenteux

Après un traitement par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de sel de platine, en l'absence d'altérations moléculaires (ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucun traitement spécifique n'est actuellement disponible), la prise en charge du CBNPC repose sur un traitement qui dépend des molécules utilisées auparavant, du score ECOG et de l'histologie :

- *Patients traités par immunothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne* : chimiothérapie à base de sels de platine, comme en 1^{ère} ligne : cisplatine-vinorelbine, cisplatine-gemcitabine, carboplatine-paclitaxel, cisplatine-docetaxel, cisplatine-pemetrexed (non-épidermoïde uniquement) ;
- *Patients traités par immunothérapie + chimiothérapie en 1^{ère} ligne* : chimiothérapie en monothérapie : docétaxel, pemetrexed (non-épidermoïde uniquement). Une association paclitaxel + bevacizumab peut également être proposée ;
- *Patients traités par bichimiothérapie en 1^{ère} ligne, sans immunothérapie* : en l'absence de contre-indication, un traitement par immunothérapie est la référence : atezolizumab, nivolumab ou pembrolizumab (si PD-L1 \geq 1%), sans hiérarchie entre ces différents traitements.

Chez les patients ayant une altération moléculaire pour lesquelles des thérapies ciblées sont disponibles, la prise en charge peut reposer sur des ITK à partir de la 2^e ligne.

Dans le cadre du réarrangement de RET, RETSEVMO (selpercatinib) a eu une AMM conditionnelle en 2^e ligne et plus le 11 février 2021 dans le CBNPC avec fusion du gène RET. Ce produit a été examiné par la Commission de la Transparence, qui lui a octroyé un avis conditionnel dans cette indication (SMR faible, ASMR V) le 2 juin 2021.

RETSEVMO (selpercatinib) est préconisé comme une option thérapeutique dans les dernières recommandations françaises (AURA²¹) à partir de la 2^e ligne de traitement.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation (2^e ligne et plus)

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapies				
Génériques du cisplatine <i>Accord, Teva, Viatris</i>	CBNPC avancé ou métastasé	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]
Génériques du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>	CBNPC	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz</i>	CBNPC	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb et génériques : AHCL,</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA [‡]	NA [‡]	NA [‡]

²¹ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2023

<i>Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatriis</i>				
TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi et génériques : Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Nordic</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (inscription)	Important	ASMR IV (mineure) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Fresenius Kabi, Hospira, Stragen, Viatriis, Zentiva</i>	Monothérapie en seconde ligne du CBNPC, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge

Immunothérapies

TECENTRIQ (atezolizumab) <i>Roche</i>	Monothérapie dans le CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	30/05/2018 (inscription)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	CBNPC épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	03/02/2016 (inscription)	Important	ASMR III (modérée) par rapport au docétaxel
	CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	11/01/2017 (inscription)	Important (uniquement patients ECOG 0 ou 1)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel
KEYTRUDA (pembrolizumab) <i>MSD</i>	CBNPC localement avancé ou métastatique, avec PD-L1 \geq 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	03/03/2021 (réévaluation)	Important (à l'exception des patients ALK+)	ASMR IV (mineure) par rapport au docétaxel

Thérapie ciblée

GAVRETO (pralsetinib) <i>Roche</i>	CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET	23/02/2022 (Inscription)	Faible	(ASMR V) dans la prise en charge uniquement en 2 ^e ligne et plus.
--	---	--------------------------	--------	--

‡ inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR

Les spécialités GEMZAR (gemcitabine) et AVASTIN (bévacizumab) sont utilisées hors AMM en 2^e ligne et plus et recommandées (recommandation AURA).

A noter que le laboratoire a retiré sa demande de remboursement pour GAVRETO (pralsetinib), autre inhibiteur spécifique du RET avec une indication AMM Européenne dans le CBNPC et fusion du gène RET, ce produit n'est donc pas disponible en France.

L'immunothérapie pourrait avoir une efficacité moindre chez les patients avec certaines altérations moléculaires dont le réarrangement de RET (registre immunotarget²²).

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

²² Mazieres J, Drilon AE, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019 Aug; 30(8): 1321–1328

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.

2.4 Données disponibles

L'évaluation de RETSEVMO (selpercatinib) en 1ère ligne de traitement (inscription) repose sur :

- une actualisation des données de l'étude de phase I/II (**étude LIBRETTO-001**) de type « basket », non comparative, multi-cohortes, chez 69 patients naïfs de traitement systémique antérieur. Les données sont issues d'une analyse « intégrée » faisant suite à l'analyse principale, à un nouveau gel de la base (cut-off du 13 janvier 2023) depuis la précédente évaluation du 1^{er} février 2023. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 1^{er} février 2023 sont rappelés ci-après (cf. 2.5.1.1).
- des données issues d'une nouvelle étude de phase III (**étude LIBRETTO-431**) de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1), ouverte, en groupes parallèles, dont l'objectif était de comparer la survie sans progression (SSP) du RETSEMVO (selpercatinib) versus carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab et versus carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab chez 261 patients atteints d'un CBNPC avancé avec fusion du gène RET et naïfs de traitement systémique antérieur (1^{ère} ligne).

Pour rappel, un avis défavorable au remboursement a été rendu pour RETSEVMO (selpercatinib) le 1^{er} février 2023 en 1^{ère} ligne de traitement.

La réévaluation de RESTEVMO (selpercatinib) en 2e ligne et plus repose sur :

- une actualisation des données de l'étude de phase I/II (**étude LIBRETTO-001**) précitée, chez 184 ou 105 patients (selon l'analyse) ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine. Les données sont issues d'une analyse à un nouveau gel de la base (cut-off du 13 janvier 2023) depuis la précédente évaluation du 2 juin 2021. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 2 juin 2021 sont rappelés ci-après (cf. 2.5.1.1).

Pour rappel, lors de l'examen initial en juin 2021 de RETSEVMO (selpercatinib) « 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 » la CT a octroyé un avis favorable au remboursement conditionnel (SMR faible, ASMR V).

Le maintien de cet avis a été 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 ».

2.5 Synthèse des données d'efficacité

2.5.1 Etude LIBRETTO-001

2.5.1.1 Rappel des données cliniques en 1^{ère} et en 2^e ligne et plus

En 1^{ère} ligne de traitement (avis CT du 1^{er} février 2023)

Le laboratoire avait fourni des données issues de l'étude de phase I/II, non comparative, multicohortes (étude LIBRETTO-001).

A la date de gel de base du 15 juin 2021, l'analyse a été effectuée chez 69 patients naïfs de traitement systémique antérieur.

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI (critère de jugement principal) a été de 84,1 % (IC_{95%} [73,3 % - 91,8 %]) selon le CRI, dont seulement 4 (5,8 %) réponses complètes.

En 2^e ligne et plus de traitement (avis CT du 2 juin 2021)

Le laboratoire avait fourni des données issues de l'étude de phase I/II, non comparative, multicohortes (étude LIBRETTO-001).

A la date de gel de base du 16 décembre 2019, 253 patients avaient été inclus dans l'étude de phase I/II (LIBRETTO-001) atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion du gène 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.

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI (critère de jugement principal) a été de 63,8 % (67/105) IC_{95%} [55,2 ; 67,6] 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.

2.5.1.2 Nouvelles données en 1^{ère} et en 2^e ligne et plus

En 1^{ère} ligne de traitement

A l'appui de cette présente demande, le laboratoire a fourni de nouvelles données issues de l'étude de phase I/II, non comparative, multi-cohortes (étude LIBRETTO-001). Ces données sont issues d'une analyse supplémentaire au gel de base en date du 13 janvier 2023, chez les patients naïfs de traitement systémique antérieur (n = 69 patients).

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI (critère de jugement principal) a été de 82,6 % (57/69) IC_{95%} [71,6 ; 90,7] dont 5 (7,2%) réponses complètes d'après l'analyse supplémentaire.

A titre informatif, la durée médiane de réponse a été de 20,3 [15,4 ;29,5] mois.

En 2^e ligne et plus de traitement

A la date du nouveau cut-off fourni (13 janvier 2023), chez les patients ayant précédemment reçu un traitement par chimiothérapie (IAS n = 247 incluant 63 patients supplémentaires en comparaison aux données précédemment soumises).

Le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant - CRI (critère de jugement principal) a été de 62,9% (66/105) IC_{95%} [52,8 ; 72,09] d'après l'analyse PAS, et de 61,5 % (152/247) IC_{95%} [55,2 ; 67,6] dont 20 (8,1 %) réponses complètes d'après l'analyse IAS.

2.5.2 Etude LIBRETTO-431

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique (209 centres, 26 pays), comparative, randomisée, ouverte, en groupes parallèles, dont l'objectif est de démontrer la supériorité du selpercatinib par rapport au traitement standard de 1^{ère} ligne : carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab en termes de survie sans progression chez des patients atteints d'un CBNPC avancé avec fusion du gène RET naïf de traitement systémique antérieur (1^{ère} ligne).

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age \geq 18 ans,
- Patients atteints d'un CBNPC de stade IIIB-IIIC ou IV pour lequel un traitement par chirurgie radicale ou radiothérapie n'est pas indiqué. L'histologie devait montrer une prédominance de la composante non épidermoïde,
- Tumeur présentant une fusion du gène RET identifiée par PCR ou NGS. Les résultats obtenus par NGS sur prélèvements sanguins étaient admis. La présence d'une fusion RET devait être confirmée par une relecture centralisée,
- Maladie mesurable selon les critères RECIST1.1
- Statut ECOG 0, 1 ou 2

Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants :

- Avoir reçu avant la randomisation :
 - Un traitement systémique antérieur (chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique) pour une maladie métastatique. Les patients ayant reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant sont éligibles si la dernière dose du traitement systémique a été administrée au minimum 6 mois auparavant.
 - Une chirurgie majeure dans les 3 semaines ayant précédé la date prévue de début de traitement,
 - Une radiothérapie palliative dans la semaine ayant précédé l'initiation du traitement ou toute radiothérapie au cours des 6 mois ayant précédé l'initiation du traitement si la dose appliquée au poumon est supérieure à 30 Gy.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir le

- Groupe A expérimental : selpercatinib 160 mg, par voie orale, deux fois par jour en continu pendant des cycles de 21 jours
- Groupe B traitement standard : pemetrexed 500mg/m² par voie IV toutes les 3 semaines et, selon le choix de l'investigateur toutes les 3 semaines :
- 4 cycles de carboplatine, AUC 5 (dose maximale de 750mg) par voie IV ou de cisplatine 75mg/m² par voie IV
- +/- pembrolizumab 200mg, par voie IV pendant un maximum de 35 cycles.

Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie définie sur des critères radiographiques évalués par le CRI, toxicité inacceptable, retrait du consentement ou décès.

Pour les patients du bras standard ayant progressé, un switch du bras traitement standard (carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab) vers le bras expérimental traitement (selpercatinib) était possible.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région (Asie de l'Est/non Asie de l'Est), métastases cérébrales (oui/non), et le choix du traitement par l'investigateur (avec/sans pembrolizumab).

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la **survie sans progression (SSP)** définie comme le délai entre la randomisation et la première progression de la maladie (évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1) ou le décès toute cause confondue évaluée dans deux populations différentes :

- population intention de traiter (ITT) - pembrolizumab : ITT - pembrolizumab
- population ITT

Les examens radiologiques ont été obtenus jusqu'à 28 jours avant le début du traitement, puis ont été effectués à 6 et 12 semaines après le début de traitement puis toutes les 9 semaines pendant les 48 premières semaines, et ensuite toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été :

La **survie globale (SG)** définie comme le délai entre la randomisation et le décès toute cause confondue **dans la population ITT**.

La multiplicité des tests a été prise en compte, a priori, selon la méthode de Lan et DeMets approchant la fonction de O'Brien et Fleming sur la population ITT - pembrolizumab, pour les critères de jugement principaux et le critère de jugement secondaire hiérarchisé (risque alpha global unilatéral contrôlé à 0,025).

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis. A titre indicatif, il y avait la SG dans la population ITT- pembrolizumab.

Population de l'étude

Le premier patient a été inclus le 17 février 2020. Parmi 328 patients éligibles, 261 patients ont été inclus dans l'étude pour la population totale (population ITT : 159 dans le groupe selpercatinib et 102 dans le groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed ± pembrolizumab) et 212 patients ont été inclus dans l'étude pour la population pembrolizumab (population ITT - pembrolizumab : 129 dans le groupe selpercatinib et 83 dans le groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab). A noter que conformément au protocole 49 patients ont été inclus dans la strate sans pembrolizumab, soit 19% de l'échantillon.

Les patients inclus étaient majoritairement des femmes (50,4 et 57,8% respectivement), avaient un âge médian de 60,0 ans et 62,0 ans et étaient majoritairement des patients d'origine asiatiques (58,9% et 51,9%).

Les principales caractéristiques des patients et de leur maladie sont décrites dans le tableau ci-dessous selon la population d'étude et le groupe de traitement.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion – Etude LIBRETTO-431 (analyse intermédiaire du 1er mai 2023)

Variables	Population ITT - pembrolizumab		Population ITT	
	selpercatinib (n=129)	carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab (n = 83)	selpercatinib (n=159)	carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (n = 102)
Age, années				
Moyenne (ET**)	59,8 (11,1)	60,2 (11,8)	60,2 (11,3)	60,8 (11,4)
Min-Max	31 - 84	31 - 83	31 - 87	31 - 83
Sexe, n (%)				
Hommes	64 (49,6)	35 (42,2)	73 (45,9)	45 (44,1)
IMC, kg/m2				
Moyenne (ET**)	24,63 (4,49)	24,96 (4,37)	24,54 (4,54)	24,91 (4,35)
Min-Max	16,4 - 43,7	17,3 - 38,6	16,4 - 43,7	17,3 - 38,6
Région, n (%)				
Asie de l'Est	75 (58,1)	41 (49,4)	91 (57,2)	51 (50,0)
Hors Asie de l'Est	54 (41,9)	42 (50,6)	68 (42,8)	51 (50,0)
Type histologique, n (%)				
Adénocarcinome	128 (99,2)	80 (96,4)	158 (99,4)	99 (97,1)
Non spécifié	1 (0,8)	3 (3,6)	1 (0,6)	3 (2,9)
Durée de la maladie (mois)				
Moyenne (ET**)	11,7 (32,9)	7,3 (16,7)	10,4 (30,1)	7,5 (16,1)
Min-Max	0,2 - 245,3	0,2 - 101,8	0,2 - 245,3	0,2 - 101,8
Stade au diagnostic, n (%)				
I, IA, IB	8 (6,3)	2 (2,4)	8 (5,1)	4 (3,9)
II, IIA, IIB	2 (1,6)	2 (2,4)	3 (1,9)	2 (2,0)
IIIA	3 (2,3)	8 (9,6)	4 (2,5)	9 (8,8)
IIIB à IVC	114 (88,4)	71 (85,5)	142 (89,3)	87 (85,4)
Non disponible	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Stade à l'inclusion dans l'étude, n (%)				
IIIB - IIIC	7 (5,4)	7 (8,4)	9 (5,7)	8 (7,9)
IV A	51 (39,5)	35 (42,2)	67 (42,1)	45 (44,1)
IV B	71 (55,0)	41 (49,4)	83 (52,2)	49 (48,0)
PD-L1, n (%)				
Négatif	31 (24,0)	12 (14,5)	38 (23,9)	20 (19,6)
Positif	55 (42,6)	39 (47,0)	66 (41,5)	47 (46,1)
Non disponible	43 (33,3)	32 (38,6)	55 (34,6)	35 (34,3)
Stade à l'inclusion dans l'étude, n (%)				
Fumeur	4 (3,1)	2 (2,4)	6 (3,8)	2 (2,0)
Ancien fumeur	40 (31,0)	22 (26,5)	45 (28,3)	32 (31,4)
N'ayant jamais fumé	85 (65,9)	59 (71,1)	108 (67,9)	68 (66,7)
Statut ECOG, n (%)				

Variables	Population ITT - pembrolizumab		Population ITT	
	selpercatinib (n=129)	carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab (n = 83)	selpercatinib (n=159)	carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (n = 102)
0	45 (34,9)	27 (32,5)	58 (36,5)	40 (39,2)
1	81 (62,8)	52 (62,7)	97 (61,0)	58 (56,9)
2	3 (2,3)	4 (4,8)	4 (2,5)	4 (3,9)
Métastases cérébrales, n (%)				
Non/Inconnu	104 (80,6)	65 (78,3)	129 (81,1)	81 (79,4)
Oui	25 (19,4)	18 (21,7)	30 (18,9)	21 (20,6)

Dans la population ITT - pembrolizumab, au total 36 (43,4%) patients ont effectué un switch dans le bras selpercatinib et 42 (41,2%) patients quand on considère la population totale.

Résultats sur le critère de jugement principal (analyse intermédiaire cut - off au 1er mai 2023)

Le critère de jugement principal était la survie sans progression.

Population ITT + pembrolizumab

A la date de cut-off du 1^{er} mai 2023 (médiane de suivi de 19,4 mois dans le bras selpercatinib et 18,9 mois dans le bras carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab), 98 événements de PFS avaient été observés, soit 49 (38,0%) dans le bras selpercatinib et 49 (59%) dans le bras carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab.

Le selpercatinib était statistiquement supérieur au carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab, **en termes de survie sans progression avec une SSP médiane de 24,8 mois dans le groupe selpercatinib versus 11,2 mois dans le groupe cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab (HR = 0,465 (IC95% [0,309 ; 0,699], p<0,001))**.

Population ITT

A la date de cut-off du 1^{er} mai 2023 (médiane de suivi de 19,4 mois dans le bras selpercatinib et 16,5 mois dans le bras carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab), 118 événements de PFS avaient été observés, soit 61 (38,4%) dans le bras selpercatinib et 57 (55,9%) dans le bras carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab.

Le selpercatinib était statistiquement supérieur au carboplatine ou cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab, **en termes de survie sans progression avec une SSP médiane de 24,8 mois dans le groupe selpercatinib versus 11,2 mois dans le groupe cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (HR = 0,482 (IC95% [0,331 ; 0,700], p<0,001))**.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

A la date de cut-off de cette analyse intermédiaire, le nombre d'événements requis pour l'analyse finale sur la survie globale (SG) n'avait pas encore été atteint (au total 50 décès ont été observés à la date du cut-off, l'analyse finale étant programmée à 175 décès).

La survie globale dans la population ITT était le seul critère de jugement hiérarchisé avec 32 décès (20,1%) dans le groupe selpercatinib et 18 (17,6%) dans le groupe traitement standard.

La médiane de survie globale était de 33,1 mois dans le groupe selpercatinib et non atteinte dans le groupe traitement standard. Il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de survie globale avec un HR à 1,042 (IC_{95%} : 0,578 ; 1,879), p= 0,89.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude LIBRETTO-001 en tant que critère de jugement exploratoire à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, les données disponibles issues d'analyses exploratoires sur un nombre limité de patients ne permettent pas de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie.

La qualité de vie des patients a été analysée de façon exploratoire dans l'étude LIBRETTO-431 en première ligne de traitement à l'aide des questionnaires NSCLC-SAQ (Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire) et QLQ-C30. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.6 Profil de tolérance

2.6.1 Données de tolérance issues des études cliniques

2.6.1.1 Données issues de l'étude de phase I/II LIBRETTO-001 (cut off du 13 janvier 2023)

La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à la date du 13 janvier 2023 à savoir 837 patients (41 patients supplémentaires par rapport au cut-off précédent du 15 juin 2021) dont 362 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à fusion RET positifs.

Au 13 janvier 2023, la durée médiane d'exposition au selpercatinib était de 30,1 mois (2 ans et demi) [variant de 0,1 mois à 66,8 mois].

Tableau 4 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude LIBRETTO-001 (cut-off du 13 janvier 2023)

Variables	selpercatinib (n=362)	Total (n=837)
au moins 1 EI, n (%)	362 (100)	837 (100)
au moins 1 EI de grades \geq 3, n (%)	283 (78,2)	638 (76,2)
au moins 1 EIG, n (%)	199 (55,0)	430 (51,4)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	40 (11,0)	80 (9,6)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	26 (7,2)	51 (6,1)

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

Les EI les plus fréquemment rapportés avec selpercatinib (> 30%) chez les patients atteints d'un CBNPC RET-positif ont été : l'œdème (55,2%), la diarrhée (54,4%), la fatigue (46,1%), la sécheresse buccale (46,1%), l'augmentation des ASAT (42,8%), l'éruption cutanée (42,5%), l'augmentation des ALAT (41,7%), l'hypertension (41,2%), les nausées (33,7%) et la constipation (30,1%).

Les EIs de grades \geq 3 les plus fréquemment rapportés (>5%) avec selpercatinib ont été : ont été l'hypertension artérielle (19,3%), l'augmentation des ALAT (14,9%), l'augmentation des ASAT (10,2%), l'hyponatrémie 9,9%, l'allongement de l'intervalle QT (6,4%), la thrombocytémie (6,1%), la dyspnée (5,8%), l'épanchement pleural (5,8%), la pneumonie (5,5%) et la diarrhée (5,2%).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement avec selpercatinib ont été observés chez 40 patients (11%).

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Concernant les EI ayant entraîné le décès, 26 patients sont décédés à la suite d'un EI.

Événements indésirables d'intérêts particuliers

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Synthèse des EI d'intérêt particulier chez les patients CBNPC avancé RET-positif – Etude LIBRETTO-001 (cut-off du 13 janvier 2023)

	CBNPC avancé RET-positif n=362 n (%)	Total n=837 n (%)
Augmentation des ASAT		
El grades ≥ 3	37 (10,2)	73 (8,7)
EIG	8 (2,2)	11 (1,3)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (0,6)	4 (0,5)
Augmentation des ALAT		
El grades ≥ 3	54 (14,9)	99 (11,8)
EIG	8 (2,2)	11 (1,3)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (0,6)	6 (0,7)
Hypertension		
El grades ≥ 3	70 (19,3)	166 (19,8)
EIG	3 (0,8)	8 (1,0)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (0,3)	2 (0,2)
Hypersensibilité		
El grades ≥ 3	12 (3,3)	16 (1,9)
EIG	14 (3,9)	16 (1,9)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (0,6)	3 (0,4)
Allongement de l'intervalle QT		
El grades ≥ 3	23 (6,4)	41 (4,9)
EIG	0 (0,0)	1 (0,1)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (0,3)	1 (0,1)

Aucun signal nouveau signal n'a été observé depuis le dernier cut-off du 15 juin 2021 et le profil de tolérance est resté globalement similaire au cut-off précédent du 15 juin 2021.

2.6.1.2 Données issues de l'étude de phase III LIBRETTO-431 (analyse intermédiaire cut-off au 1er mai 2023)

Le tableau ci-dessous décrit la tolérance générale chez les patients de l'étude LIBRETTO-431.

Tableau 6 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude LIBRETTO-431 (analyse intermédiaire du 1er mai 2023)

Variables	selpercatinib (n=158)	carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (n = 98)	Total (n=256)
au moins 1 EI, n (%)	158 (100)	97 (99,0)	255 (99,6)
au moins 1 EI de grades ≥ 3 , n (%)	111 (70,3)	56 (57,1)	167 (65,2)
au moins 1 EIG, n (%)	55 (34,8)	23 (23,5)	78 (30,5)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	16 (10,1)	2 (2,0)	18 (7,0)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	7 (4,4)	0 (0,0)	7 (2,7)

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

Les EI les plus fréquemment rapportés (>30%) dans les deux groupes selpercatinib et comparateur (groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab) ont été respectivement : l'augmentation des ASAT (61,4% *versus* 39,8%), l'augmentation des ALAT (60,1% *versus* 39,8%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>30%) dans le groupe selpercatinib par rapport au comparateur étaient : l'hypertension (48,1% *versus* 7,1%), la diarrhée (43,7% *versus* 24,5%), la sécheresse buccale (38,6% *versus* 6,1%), l'augmentation de la bilirubinémie (37,3% *versus* 1,0%). A noter, qu'un prolongement de l'intervalle QT a été observé chez 20,3% des patients (*versus* 1,0%).

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (>5%) dans le groupe selpercatinib (*versus* groupe comparateur) ont été : l'augmentation des ALAT (22,2% *versus* 3,3%), l'hypertension (20,3% *versus* 3,1%), l'augmentation des ASAT (12,7% *versus* 1,0%), l'augmentation de l'intervalle QT (8,9% *versus* 0,0%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>30%) dans le groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (*versus* selpercatinib) étaient : l'anémie (58,2% *versus* 11,4%), les nausées (43,9% *versus* 12,7%), la constipation (39,8% *versus* 21,5%), la diminution de l'appétit (33,7% *versus* 17,1%).

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (>5%) dans le groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (*versus* selpercatinib) ont été : la diminution du nombre de neutrophiles (12,2 % *versus* 1,9%), la neutropénie (13,3% *versus* 0,0%), l'anémie (10,2% *versus* 1,3%), la diminution de la numération plaquettaire (5,1% *versus* 3,2%).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été observés chez 16 patients (10,1%) dans le groupe selpercatinib et chez 2 patients dans le groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab.

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Sept patients (4,4%) du groupe selpercatinib ont présenté un EI ayant entraîné le décès, sous traitement (ces EI étaient 2 infarctus du myocarde, un arrêt cardiaque, une insuffisance respiratoire aiguë, une mort subite et une malnutrition) ou au cours des 30 jours suivant la dernière dose de traitement (un patient avec insuffisance respiratoire), dont 2 patients pour lesquels l'EI ayant entraîné le décès a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Aucun patient du groupe carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab n'a présenté un EI ayant entraîné le décès.

Événements indésirables d'intérêts particuliers

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous :

Tableau 7 : Synthèse des EI d'intérêt particulier chez les patients CBNPC avancé RET-positif – Etude LIBRETTO-431 (analyse intermédiaire du 1er mai 2023)

	Selpercatinib (n=158)	Groupe Standard* (n = 98)	Total (n=256)
Augmentation des ASAT			
El grades ≥ 3	20 (12,7)	1 (1,0)	21 (8,2)
EIG	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augmentation des ALAT			
El grades ≥ 3	35 (22,2)	3 (3,1)	38 (14,8)
EIG	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (0,8)
Hypertension			
El grades ≥ 3	32 (20,3)	3 (3,1)	35 (13,7)
EIG	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypersensibilité			
El grades ≥ 3	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
EIG	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allongement de l'intervalle QT			
El grades ≥ 3	14 (8,9)	0 (0,0)	14 (5,5)
EIG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (0,6)	0	1 (0,4)

*carboplatine ou cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab

2.6.2 Données de tolérance issues des PSUR

On estime qu'au 08 mai 2023, 2380 sujets (volontaires sains et patients) ont été exposés à selpercatinib au cours d'essais cliniques. Le nombre de patients exposés au selpercatinib en post-commercialisation jusqu'au 30 avril 2023 est estimé à 3 870 patients (2 540 patients-année). Au total, 5 Periodic Safety Update Report (PSUR) ont été soumis aux autorités américaines depuis la mise sur le marché couvrant une période allant du 8 mai 2020 au 8 mai 2023. Le dernier PSUR analysé couvre la période du 9 novembre 2022 au 8 mai 2023.

A noter que durant la période couverte par ce PSUR, un signal émanant des données d'essais cliniques a été mis en évidence mais réfuté concernant l'augmentation des transaminases hépatiques en décembre 2022.

Aucun nouveau signal n'a été identifié par rapport aux précédents risques potentiels importants ou informations manquantes.

Le profil de tolérance issu de la notification spontanée post-commercialisation du selpercatinib est comparable à celui observé au cours des essais cliniques et son rapport bénéfice risque reste inchangé.

2.6.3 Données de tolérance issues du plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de RETSEVMO (selpercatinib) (version 3.0 du 15/07/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Résumé des risques importants associés au selpercatinib, informations manquantes et mesures additionnelles de réduction des risques

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 Anomalies du cartilage de croissance chez les patients pédiatriques
Informations manquantes	Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère Exposition et sécurité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

2.6.4 Données issues du RCP

Les données décrites ci-dessous sont issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Description d'effets indésirables sélectionnés

Élévations des transaminases

D'après les résultats des analyses biologiques, des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées respectivement chez 55,5 % et 58,9 % des patients. Des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 ou 4 ont été rapportées respectivement chez 11,8 % et 10,6 % des patients.

Le délai médian de première apparition était de 4,3 semaines pour l'élévation de l'ASAT (intervalle : 0,7 ; 151,7), de 4,3 semaines pour l'élévation de l'ALAT (intervalle : 0,9 ; 144,0).

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

Parmi les 792 patients qui ont eu des ECG, une revue des données a montré que 7,3 % des patients présentaient un intervalle QTcF maximal > 500 ms après l'inclusion et que 19,8 % 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 2,1 % des patients.

Aucun cas de torsades de pointes, de mort subite, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation ventriculaire ni de flutter ventriculaire lié au selpercatinib 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 793 patients dont la pression artérielle a été mesurée, l'augmentation maximale médiane de la pression systolique depuis la valeur à l'inclusion a été de 31 mm Hg (intervalle : -12, +96). Seulement 10,8 % des patients ont conservé leur tension artérielle de l'inclusion pendant le traitement, 42,2 % ont eu une augmentation de 1 grade, 37,1 % de 2 grades et 9,3 % de 3 grades. Un évènement

indésirable d'hypertension lors du traitement a été rapporté chez 43,9 % des patients avec hypertension connue (28,2 % de grade 3 ou 4) et 38,8 % des patients sans hypertension connue (13,7 % de grade 3 ou 4).

Dans l'ensemble, un total de 19,6 % des patients a présenté une hypertension de grade 3 lors du traitement (définie par une pression artérielle systolique maximale supérieure à 160 mm Hg). Une hypertension de grade 4 lors du traitement a été rapportée chez 0,1 % des patients. Les résultats étaient similaires pour la pression artérielle diastolique, mais avec des augmentations moins importantes.

Un patient 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 % (197/796) 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 5,9 % (47/796) des patients traités par selpercatinib, y compris une hypersensibilité de grade 3 chez 1,9 % (15/796) des patients.

Sur les 47 patients ayant développé une hypersensibilité, 55,3 % (26/47) 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 3,6 % (7/197) 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 : 0,7 à 112,1 semaines) : 1,7 semaine chez les patients préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 et 4,4 semaines chez les patients naïfs d'immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1.

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

Hémorragies

Des événements hémorragiques de grades ≥ 3 sont survenus chez 3,1 % des patients traités par le selpercatinib, dont 4 patients (0,5 %) pour lesquels une issue fatale a été rapportée : deux 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 24,3 semaines (intervalle : 0,1 à 147,6 semaines).

En cas de survenue d'une hémorragie sévère récidivante ou mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par selpercatinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). »

2.7 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et/ou le parcours de soin en l'absence de démonstration d'une telle amélioration, et ce malgré son mode d'administration par voie orale, contrairement aux traitements actuels dont l'administration s'effectue par voie intra-veineuse.

2.8 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée et d'autres indications

Adulte

Des engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle ont été pris. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes.

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

3. Discussion

Au total, les données actualisées de l'étude de phase I/II (**LIBRETTO - 001**) fournies sont cohérentes avec les données de 2021 pour les patients prétraités et ne sont pas robustes. Cette étude présente de nombreuses faiblesses méthodologiques qui ont été décrites dans les précédents avis CT (avis CT du 2 juin 2021 et du 1^{er} février 2023) du fait notamment de l'absence de comparateur ne permettant pas de quantifier l'ampleur de l'effet, le faible effectif des cohortes concernées dans l'indication, du choix du critère principal de jugement (le taux de réponse objective qui est un critère intermédiaire), des nombreuses analyses effectuées (pour certaines non déterminées a priori et sans ajustement pour la multiplicité des analyses).

Dans une étude randomisée, en ouvert (**étude LIBRETTO - 431**) menée chez 261 patients non précédemment traités atteints de cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique avec fusion du gène RET, RETSEVMO (selpercatinib) a démontré sa supériorité par rapport au groupe contrôle dans deux populations (chimiothérapie avec pembrolizumab et chimiothérapie indépendamment de l'ajout du pembrolizumab) **sur la survie sans progression évaluée par un CRI** (critère de jugement principal) :

- dans la population ITT pembrolizumab (chimiothérapie + pembrolizumab) : la médiane de SSP a été de 24,8 mois dans le groupe selpercatinib *versus* 11,2 mois dans le groupe cisplatine + pemetrexed + pembrolizumab (HR = 0,465 IC_{95%} [0,309 ; 0,699], p=0,0002).
- ET dans la population ITT (chimiothérapie +/- pembrolizumab) : la médiane de SSP a été de 24,8 mois dans le selpercatinib *versus* 11,2 mois dans le groupe cisplatine + pemetrexed +/- pembrolizumab (HR = 0,482 IC_{95%} [0,331 ; 0,700], p=0,0001).

A noter que l'hypothèse sur le bénéfice clinique pour le calcul du nombre de sujets nécessaire a été prédéfinie dans le protocole pour la population ITT- pembrolizumab uniquement.

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

- le caractère ouvert de l'étude ayant pu entraîner un biais d'évaluation ;
- compte tenu du choix du schéma de l'étude et des comparateurs dans cette étude LIBRETTO-431, étude comparative de phase III (avec une comparaison versus chimiothérapie et pembrolizumab ou versus chimiothérapie indépendamment du pembrolizumab), il existe une incertitude d'efficacité versus la chimiothérapie seule (environ 19 % des patients);
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la survie globale, compte tenu du caractère descriptif des résultats sur ce critère de jugement ; Il est à noter que 41 % des patients ont switché du groupe contrôle vers le groupe selpercatinib ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie s'agissant d'un critère de jugement exploratoire, dans une étude réalisée en ouvert ;
- le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) est notamment marqué par un nombre plus important dans le groupe selpercatinib que dans le groupe contrôle d'EI de grades ≥ 3 (70,3% *versus* 57,1%), d'EIG (34,8% *versus* 23,5%) et de décès suite à des EI (4,4% *versus* 0,0%), ainsi qu'une cardiotoxicité (notamment hypertension artérielle de grades ≥ 3 (20,3% *versus* 3,3%) et allongement de l'intervalle QT de grades ≥ 3 (8,9% *versus* 0,0%)) observés dans l'étude LIBRETTO-431, EI mentionnés dans le RCP et faisant l'objet d'un PGR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

4. 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 :

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

Dans le cadre du réarrangement de RET (REarranged during Transfection), les fusions RET s'observent chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé.

RETSEVMO (selpercatinib), inhibiteur spécifique du RET, est un traitement de première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

En 2^e ligne et plus RETSEVMO (selpercatinib) peut être utilisé chez les patients non précédemment traités par un par un inhibiteur de RET mais sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être déterminée en l'absence de données comparatives (données d'un essai monobras de phase I/II dont le critère de jugement principal est un taux de réponse objective) qui ne permettent pas de quantifier l'apport de RETSVEMO (selpercatinib) ni d'en préciser sa place par rapport à aux alternatives.

4.2 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.

4.3 Service Médical Rendu

4.3.1 En 1ère ligne de traitement

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) 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.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC à un stade avancé avec fusion 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,
- de la faible prévalence ou incidence des CBNPC avec fusion du gène RET,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression par rapport à un traitement par immunothérapie et chimiothérapie dans une étude de phase III ouverte randomisée sans 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 des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET et en 1ère ligne de traitement ».

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 des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET et en 1ère ligne de traitement et aux posologies de l'AMM.

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

4.3.2 En 2e ligne et plus de traitement

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.

- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte tenu :
 - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité (données d'une étude de phase I/II non comparative, dont le critère de jugement principal, le taux de réponse objective n'est pas le plus adapté pour appréhender un bénéfice clinique) et l'absence de données comparatives a minima avec un contrôle externe prévues a priori,
 - du besoin médical en 2e ligne de traitement où les options thérapeutiques sont plus réduites.
- Il existe des alternatives thérapeutiques non spécifiques de la fusion RET dans la prise en charge du CBNPC (Cf. 5 Comparateurs cliniquement pertinents) fondées sur des chimio/immuno-thérapies,
- Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne et plus de traitement du CBNPC avec fusion du gène RET à un stade avancé au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la faible prévalence ou incidence des CBNPC ayant une fusion du gène RET,
- du besoin médical partiellement couvert par des traitements non spécifiques,
- du besoin médical insuffisamment couvert identifié faute de donnée disponible étayant son apport thérapeutique et sa place par rapport aux alternatives disponibles,
- de l'absence de donnée 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, reste faible « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, non précédemment traités par un inhibiteur de RET et en 2e ligne de traitement et plus ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, non précédemment traités par un inhibiteur de RET et en 2e ligne de traitement et plus » et aux posologies de l'AMM.

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

4.4.1 En 1ère ligne de traitement :

Compte tenu :

- de la supériorité statistiquement significative de RETSEVMO (selpercatinib) en termes de survie dans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, dans une étude de phase III, randomisée en ouvert par rapport à la chimiothérapie et l'immunothérapie (LIBRETTO-431),

malgré :

- l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale 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 de qualité de vie ;
- le profil de tolérance de RETSEVMO (selpercatinib) notamment marqué par un nombre plus important dans le groupe selpercatinib que dans le groupe contrôle d'EI de grades ≥ 3 (70,3% *versus* 57,1%), d'EIG (34,8% *versus* 23,5%) et de décès suite à des EI (4,4% *versus* 0,0%), ainsi qu'une cardiotoxicité (notamment hypertension artérielle de grades ≥ 3 (20,3% *versus* 3,1%)) observés dans l'étude LIBRETTO-431 et allongement de l'intervalle QT de grades ≥ 3 (8,9% *versus* 0,0%), EI mentionnés dans le RCP et faisant l'objet d'un PGR ;

la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à un traitement par immunochimiothérapie en 1^{ère} ligne de traitement.

4.4.2 En 2e ligne et plus de traitement

Compte tenu des données d'actualisation disponibles issues d'une étude de phase I/II multi-cohortes de type « basket » (LIBRETTO-001) de faible qualité méthodologique et ne permettant pas de quantifier la taille de l'effet en l'absence de comparateur,

la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique en 2^e ligne et plus.

4.5 Population cible

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), naïfs de traitement antérieur systémique (en 1^{ère} ligne de traitement).

D'après 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 France²³.

Environ 85% d'entre eux souffrent d'un cancer non à petite cellule (CBNPC) soit 39 409 nouveaux cas par an²⁴.

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 an.

Selon l'étude KBP-2010-CPHG 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%

²³ 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. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019. Disponible sur : <http://www.santepubliquefrance.fr>

²⁴ D. Debieuvre, C. Locher, A.-C. Neidhardt, F. Goupil, B. Lemaire, A.-S. Blanchet-Legens, D. Renault, J.-Y. Tavernier, P. Tagu, H. Mahmoud, M. Figueredo, M. Grivaux, Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux, Revue des Maladies Respiratoires, Volume 31, Issue 9, 2014.

des patients diagnostiqués à un stade localisé de la maladie vont évoluer vers un stade avancé dans l'année soit 4 138 patients.

Ainsi, chaque année en France, 24 729 nouveaux patients seraient atteints d'un CBNPC non épidermoïde avancé (IIIB – IV) et sont donc potentiellement éligibles à une première ligne de traitement systémique.

Les fusions de RET sont retrouvés dans 1 à 2% des cas soit environ chez 250 à 500 patients par an^{25,26}.

La population cible est estimée **entre 250 et 500 patients par an** dans le traitement de 1^{ère} ligne.

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 FRAME²⁷, 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^e ligne de traitement et 58 patients ont bénéficié d'un traitement de maintenance suivi d'une 2^e ligne de traitement, soit une proportion de 40 % des patients.
- l'étude EPICLIN-Lung²⁸, 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^e ligne de traitement est de 36 % des cas.
- d'après les experts, 55 % des patients atteints d'un CBNPC avancé ayant reçu une 1^{ère} ligne de traitement sont éligibles à une 2^e 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^e ligne.

La population cible est estimée à entre 250 et 500 patients dans le traitement de 1^{ère} ligne et de 90 à 260 chez les patients qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine (2^e ligne et plus).

4.6 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.

²⁵ 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>

²⁶ Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non–Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 1 janv 2018;13(1):27-45

²⁷ 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

²⁸ 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