



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

06 OCTOBRE 2021

selpercatinib
RESTEVMO 40 mg et 80 mg, gélules

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans :

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

et dans les mêmes conditions que celles pour les présentations déjà inscrites [RETSEVMO 40 et 80 mg, gélules (flacon de 60 gélules)] cf. avis du 02 juin 2021.

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

► Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations (gélules conditionnées en plaquettes thermoformés) de RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg sous forme de gélules.

Les nouvelles présentations en plaquettes thermoformées des gélules de RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg, conditionnées en boîte de 56 gélules sont un complément de gamme à la présentation des spécialités RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg sous forme de gélules, conditionnées en flacon de 60 gélules.

Ces nouveaux conditionnements contiennent les mêmes gélules, aux mêmes dosages que celles incluses dans les conditionnements en flacon de 60 gélules déjà évalués par la Commission de la Transparence le 02 juin 2021. Selon le laboratoire, les conditionnements en flacon de 60 gélules (avis du 02 juin 2021) sont un conditionnement transitoire disponible dans le cadre post-ATU et les nouveaux conditionnements faisant l'objet de la demande d'inscription (plaquettes thermoformées dans une boîte de 56 gélules) sont ceux qui seront mis à disposition de manière pérenne.

Pour rappel, dans son avis du 02 juin 2021¹, la Commission a octroyé à RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg un service médical rendu 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, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib.

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

02 INDICATIONS

- « Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un :
- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ;
 - cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.

Retsevmo est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents à partir de 12 ans atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) avancé présentant une mutation du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par cabozantinib et/ou vandétanib. »

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 02 juin 2021 relatif à la spécialité RETSEVMO 40 et 80 mg. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19095_RETSEVMO_PIC_INS_AvisDef_CT19095.pdf

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg (cf. avis de la Commission de la Transparence du 02 juin 2021).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

04.1 Service Médical Rendu

4.1.1 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

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

Intérêt de santé publique

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

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

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

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

Taux de remboursement proposé : 100 %

4.1.2 Carcinome médullaire de la thyroïde

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

Intérêt de santé publique

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

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

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

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

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

4.1.3 Cancer de la thyroïde (hors médullaire)

- ▶ Le carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) est un médicament à visée curative
- ▶ Considérant les données limitées disponibles dans cette indication, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité n'est pas établi
- ▶ Il n'existe pas d'alternative avec une AMM à ce stade de la maladie.
- ▶ Traitement de 2^{ème} intention et plus

Intérêt de santé publique

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

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

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

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

4.2.1 Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et Carcinome médullaire de la thyroïde

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

4.2.2 Cancer de la thyroïde (hors médullaire)

Sans objet.

05 POPULATION CIBLE

L'introduction de ce complément de gamme dans la stratégie thérapeutique de RETSEVMO (selpercatinib) 40 mg et 80 mg n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 02 juin 2021).

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Compte tenu de la posologie de la spécialité :

« 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. [...] »

Le nouveau conditionnement sous forme de plaquettes thermoformées des gélules conditionnées en boîte de 56 gélules n'est pas adapté aux conditions de prescription selon la posologie recommandée pour une durée d'un mois de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 08/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 6 octobre 2021								
Présentations concernées	<u>RETSEVMO 40 mg, gélule</u> Plaquette thermoformée (PTCFE/PVC/alu) -boite de 56 gélules (CIP : 3400930235362) <u>RETSEVMO 80 mg, gélule</u> Plaquette thermoformée (PTCFE/PVC/alu) -boite de 56 gélules (CIP : 3400930235409)								
Demandeur	LILLY FRANCE								
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)								
AMM	<p>Date initiale : 11/02/2021 (procédure centralisée) <u>AMM conditionnelle</u> Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Description</th> <th>Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 avant le.</td> <td>31 décembre 2023</td> </tr> <tr> <td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparant en première ligne le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le</td> <td>31 octobre 2023</td> </tr> <tr> <td>Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le</td> <td>28 février 2025</td> </tr> </tbody> </table> <p>L'AMM est associée à un PGR.</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : - Notification 61(3) EMEA/H/C/005375/N/0001 approuvée le 06/04/2021 relative à des modifications de la notice (refonte de la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité » et ajout des doses recommandées en rubrique 3) Notification approuvant la variation EMEA/H/C/005375/IB/0003/G le 22/06/2021, relative à l'ajout des conditionnements en plaquette thermoformée</p>	Description	Date	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 avant le.	31 décembre 2023	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparant en première ligne le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	31 octobre 2023	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	28 février 2025
Description	Date								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET, d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET et un CMT présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre les données finales de l'étude pivot LIBRETTO-001 avant le.	31 décembre 2023								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules présentant une fusion du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJC (LIBRETTO-431) comparant en première ligne le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	31 octobre 2023								
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib en première ligne au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	28 février 2025								
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.								

	<p>Des ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM au selpercatinib dans les indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - « <i>Cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET(+) ayant progressé après chimiothérapie cytotatique par un doublet de platine</i> » - « <i>Carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET-positif, ayant progressé après un traitement par vandétanib</i> »
Code ATC	L01EX22

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