

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

selpercatinib

RETSEVMO 40 mg et 80 mg,

gélules

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023

- Cancer bronchique
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis défavorable au remboursement en 1ère ligne, 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).

Maintien de l'avis favorable au remboursement uniquement en 2ème ligne et plus, 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). (cf. avis de la Commission de la Transparence du 2 juin 2021¹). Cet avis de juin 2021 avait 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, analyse principale pour fin 2023) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET, dans cette indication.

Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Au stade avancé du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique.

¹ Avis de la HAS du 02/06/2021 relatif à RETSEVMO. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271751/fr/retsevmo-selpercatinib

La prise en charge du CBNPC avancé en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible), repose sur l'immunothérapie ou l'immuno-chimiothérapie, pour les patients éligibles.

En 2^{ème} ligne, la prise en charge du CBNPC repose sur :

- l'administration d'un anti-PD-1/PD-L1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1 \geq 50% : OPDIVO (nivolumab), TECENTRIQ (atezolizumab) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 \geq 1% ;
- la chimiothérapie avec notamment les protocoles à base de pémétrexed s'il n'a pas été précédemment utilisé, ou les protocoles à base de docétaxel.

En France, les recommandations AURA 2022 préconisent chez les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif les inhibiteurs du RET (selpercatinib ou pralsetinib) en seconde ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine, et orientent de façon optionnelle vers un essai clinique afin qu'ils bénéficient d'un traitement spécifique ciblant les altérations RET. Ces deux spécialités selpercatinib (RETSVEMO) et pralsetinib (GAVRETO) ont obtenu en 2021 un avis favorable au remboursement (SMR faible et ASMR V) en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif.

Dans ses recommandations américaines de 2022, le NCCN préconise préférentiellement le selpercatinib ou le pralsetinib en 1^{ère} ligne lorsque la fusion RET a été détectée avant la mise en place du traitement et après progression avec une première ligne de traitement systémique.

Place du médicament

Compte-tenu :

- de la non-robustesse des données disponibles chez un faible nombre de patients inclus dans l'étude de phase I/II multicohorte et issues d'un sous-groupe de patients naïfs de traitement systémique antérieur (n = 69) ;
- de l'impossibilité d'évaluer l'apport de RETSEVMO (selpercatinib) par rapport aux chimiothérapies en l'absence de comparaison directe (essai monobras) alors que cette comparaison était possible ;
- de l'existence d'une étude de phase III, en 1^{ère} ligne, évaluant RETSEVMO (selpercatinib) par rapport au pemetrexed associé à des sels de platine et associé ou non au pembrolizumab, dont les résultats de l'analyse finale sont attendus pour fin 2023 ;

La Commission considère qu'en l'état actuel des données, RETSEVMO (selpercatinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement, chez des patients non précédemment traités.

Dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus, la Commission estime que le place dans la stratégie thérapeutique de RETSEVMO (selpercatinib) reste inchangée au regard de l'évaluation réalisée le 2 juin 2021.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Indications de l'AMM ² : 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 non précédemment traités par un inhibiteur de RET.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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) en 1^{ère} ligne. FAIBLE (maintien de l'avis du 2 juin 2021) en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules dans le CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) en 2^{ème} ligne et plus de traitement , dans l'attente des nouvelles données d'efficacité et de tolérance. Cet avis de juin 2021 avait 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, analyse principale attendue pour fin 2023) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET.
ASMR	En 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif : Sans objet. En 2^{ème} ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET : La Commission de la Transparence maintient l'avis du 2 juin 2021 et considère que RETSEVMO (selpercatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, en 2^{ème} ligne de traitement et plus.
ISP	RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère qu'en l'état actuel des données, RETSEVMO (selpercatinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1 ^{ère} ligne de traitement, chez des patients non précédemment traités. La Commission considère que la place de RETSEVMO (selpercatinib) dans le cadre de la 2 ^{ème} ligne et plus de traitement, chez des patients atteints d'un CBNPC avancé non précédemment traité par un inhibiteur de RET reste inchangée au regard de l'évaluation du 2 juin 2021.
Population cible	En 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif : Sans objet.

² Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET naïfs de traitement systémique antérieur.

La Commission rend un avis dans l'entièreté de l'AMM incluant donc le CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET (1^{ère} ligne et 2^{ème} ligne et plus).

En 2ème ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET :

Inchangée au regard de l'évaluation du 2 juin 2021 (entre 90 et 260 patients).

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	13
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	14
7. Analyse des données disponibles	14
7.1 Efficacité	15
7.2 Qualité de vie	25
7.3 Tolérance	26
7.4 Résumé & discussion	29
7.5 Programme d'études	31
8. Place dans la stratégie thérapeutique	31
9. Conclusions de la Commission	32
9.1 Service Médical Rendu	32
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	34
9.3 Population cible	35
10. Autres Recommandations de la Commission	35
11. Informations administratives et réglementaires	36

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de RETSEVMO (selpercatinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication : « *RETSEVMO (selpercatinib) 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 naïfs de traitement systémique antérieur* ».

Le laboratoire sollicite le remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM à savoir en première ligne de traitement. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication de l'AMM suivante octroyée le 21/06/2022 :

« *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 non précédemment traités par un inhibiteur de RET.* »

Ce nouveau libellé d'AMM élargi le champ de l'indication aux patients ayant un CBNPC avancé présentant une fusion du gène RET **dès la 1^{ère} ligne, ou plus** en cas d'absence de traitement par un inhibiteur de RET.

Le selpercatinib (RETSEVMO), administré par voie orale, est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène REarranged during Transfection (RET-positif).

Pour rappel, dans son avis du 02 juin 2021³, la Commission a octroyé à RETSEVMO (selpercatinib) un avis conditionnel avec un SMR faible et une ASMR V dans l'indication du CBNPC suivante (après octroi d'une AMM conditionnelle dans cette indication le 11/02/2021) :

« *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.* »

La Commission de la Transparence a conditionné – dans le CBNPC – le maintien de cet avis à la réévaluation de RETSEVMO (selpercatinib) dans un délai maximum de 3 ans, sur la base des résultats de l'étude de phase III, réalisée en 1^{ère} ligne de traitement (patients naïfs de traitement systémique antérieur) (LIBRETTO-431, résultats attendus au plus tard pour octobre 2023) dans le CBNPC avec une fusion du gène RET.

La spécialité RETSVEMO (selpercatinib) a eu un refus d'autorisation d'accès précoce post-AMM dans cette indication de deuxième ligne et plus le 17 mars 2022.

Depuis mai 2021, RETSEVMO (selpercatinib) est disponible et pris en charge au titre du post-ATU - AAC (autorisations d'accès compassionnel) uniquement en continuité de traitement pour les patients ayant débuté le traitement avant le 17 mai 2021 dans cette indication.

³ Avis de la HAS du 02/06/2021 relatif à RETSEVMO. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271751/fr/retsevmo-selpercatinib

2. 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 non précédemment traités par un inhibiteur de RET**
- 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. »

3. Posologie

Cf. RCP

4. Besoin médical

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

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

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

Le proto-oncogène⁷ RET (**RE**arranged during **Tr**ansfection) est localisé sur la région péricentrométrique du chromosome 10 (10q11.2) et code pour une protéine transmembranaire de type récepteur tyrosine kinase (RTK) impliquée dans la régulation de la croissance et de la division cellulaire.

L'altération génétique de RET décrite dans les cancers bronchiques non à petites cellules correspond à une fusion, dont les partenaires principaux sont KIF5B, CCDC6/PTC1 et NCOA4/PTC3. Cela donne

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

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

⁶ ESMO (European Society for Medical Oncology). ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Mise à jour le 15 septembre 2020

⁷ Définition : gène susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, un gène transformant, c'est-à-dire un gène capable de conférer le phénotype cancéreux à une cellule normale (<http://www.chups.jussieu.fr>)

naissance à un oncogène conduisant à la synthèse d'un RTK RET altéré s'activant de manière spontanée, et joue un rôle dans la prolifération cellulaire et la cancérogenèse.

Les données d'évaluation de la valeur pronostique de la fusion RET restent à ce jour limitées.

Les résultats préliminaires du registre international Immunotarget⁸, ayant inclus 551 patients atteints de CBNPC avec une altération génétique et traités par immunothérapie, ont rapporté un taux de réponse de 6% et une médiane de survie sans progression de 2,1 mois et de survie globale de 21,3 mois, chez 16 patients avec une altération de RET traités par immunothérapie, soit une moindre réponse à l'immunothérapie.

Détection de la présence d'une fusion RET

Il est précisé dans le RCP du selpercatinib que « La présence d'une fusion [...] du gène RET doit être confirmée par un test validé avant l'instauration du traitement par Retsevmo ».

Les recommandations françaises de l'AURA (Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique) 2022⁹ préconisent la recherche des fusions de RET (si technique disponible) dans tous les CBNPC non épidermoïdes et dans les carcinomes épidermoïdes des non-fumeurs de stade avancé, **de façon optionnelle lors du traitement de première ligne.**

La HAS a rendu le 21 juillet 2022 un avis favorable au remboursement de « l'acte de détection d'altérations du gène RET par technique de séquençage nouvelle génération dans le cancer bronchique non à petites cellules »¹⁰

Stratégie thérapeutique

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

Le traitement du CBNPC avancé en 1^{ère} ligne, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible), repose sur l'immunothérapie ou l'immuno-chimiothérapie, pour les patients éligibles.

En 2^{ème} ligne, la prise en charge du CBNPC repose sur :

- l'administration d'un anti-PD-1/PD-L1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1 \geq 50% : OPDIVO (nivolumab), TECENTRIQ (atezolizumab) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 \geq 1% ;
- la chimiothérapie avec notamment les protocoles à base de pémétrexed s'il n'a pas été précédemment utilisé, ou les protocoles à base de docétaxel.

En France, les recommandations AURA 2022 préconisent chez les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif les inhibiteurs du RET (selpercatinib ou pralsetinib) en seconde ligne après une

⁸ 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

⁹ Couraud PS. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. 2022;80

¹⁰ HAS. 2022. Détection d'altérations du gène RET par la technique de séquençage nouvelle génération (NGS) : cancer bronchique non à petites cellules et cancer médullaire de la thyroïde. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3356304/fr/detection-d-altérations-du-gène-ret-par-la-technique-de-séquencage-nouvelle-génération-ngs-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules-et-cancer-médullaire-de-la-thyroïde

chimiothérapie à base de sels de platine, et orientent de façon optionnelle vers un essai clinique afin qu'ils bénéficient d'un traitement spécifique ciblant les altérations RET. Ces deux spécialités selpercatinib (RETSVEMO) et pralsetinib (GAVRETO) ont obtenu en 2021 un avis favorable au remboursement (SMR faible et ASMR V) en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif.

Dans ses recommandations américaines de 2022, le NCCN¹¹ préconise préférentiellement le selpercatinib ou le pralsetinib en première ligne lorsque la fusion RET a été détectée avant la mise en place du traitement et après progression suivant une première ligne de traitement systémique.

En cas de progression après la première ligne de traitement, et même si un relai par inhibiteur de RET a été réalisé, les lignes de traitement ultérieures se composent d'immunothérapies et de chimiothérapies.

Le besoin médical chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET est considéré comme partiellement couvert, notamment en 1^{ère} ligne.

Cependant compte-tenu des faibles taux de réponse et durées de médiane de survie sans progression obtenus avec les traitements actuels, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

¹¹ Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Guideline NSCLC 2022.v3

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des CCP a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RETSEVMO (selpercatinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET **non précédemment traités par un inhibiteur de RET**. Cette indication correspond au traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC et au traitement de 2^{ème} ligne ou plus.

5.1 Médicaments

5.1.1 1^{ère} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), RET positif

Les chimio-immunothérapies sont utilisées indépendamment du statut RET. Elles sont fondées sur le pembrolizumab associé aux molécules de chimiothérapies indiquées dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Chimiothérapies						
Génériques de cisplatine Accord, Mylan, Teva	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastasé	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques de carboplatine Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva		Carcinome bronchique à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui
GEMZAR et ses génériques gemcitabine Lilly, Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun	Non	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	NA*	NA*	NA*	Oui

TAXOTERE et ses génériques docétaxel Sanofi-Aventis, Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résecable, 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	Oui
TAXOL et ses génériques paclitaxel Bristol-Myers Squibb, Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratio-pharm, Teva, Sandoz		En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA*	NA*	NA*	Oui
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine Pierre Fabre, Accord, Arrow, Sandoz	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC	Oui
ALIMTA et ses génériques pémétréxed Lilly, Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva	Non	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, en association au cisplatine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	26/11/2008	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde.	Oui

Immunothérapies (utilisées en association à une chimiothérapie)

KEYTRUDA pembrolizumab MSD	Non	En association à une chimiothérapie pemetrexed et platine, en 1ère 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 pemetrexed et sels de platine (ECOG 0 ou 1)	Oui
OPDIVO/YERVOY nivolumab/ipilimumab BMS	Non	En association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en 1ère ligne du CBNPC métastatique sans mutation EGFR, ni translocation ALK	16/06/2021 (Inscription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie	En cours

AVASTIN bévacizumab Roche et génériques	Non	En association à une chimiothérapie à base de platine, en 1ère 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 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde	Oui
TECENTRIQ atezolizumab Roche	Non	En association au bevacizumab, paclitaxel et carboplatine, en 1ère ligne du CBNPC non épidermoïde métastatique dont les tumeurs n'ont pas de mutation d'EGFR ou de réarrangement ALK	21/10/2020 (Ins-cription)	Modéré	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association bévacizumab, paclitaxel et carboplatine	Oui
Immunothérapies seules (si PD-L1 > 50%)						
KEYTRUDA pembrolizumab MSD	Non	En monothérapie, 1ère ligne du CBNPC métastatique, avec PD-L1 ≥50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	17/05/2017	Important	ASMR III par rapport à la bithérapie à base de sels de platine	Oui
LIBTAYO cémiplimab Sanofi-Aventis	Non	En monothérapie pour le traitement de 1ère ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.	06/10/2021	Important	ASMR V par rapport au pembrolizumab	En cours

*NA : non applicable (inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR)

Bien que disposant d'une AMM 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 », GAVRETO (pralsetinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité **nationale en première ligne de traitement** (avis du 23/03/2022)¹².

5.1.2 2^{ème} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, RET positif

Les traitements actuellement utilisés sont les traitements en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique lorsque la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1), indépendamment de la présence ou non de l'anomalie RET, et sans donnée spécifique chez les patients ayant un réarrangement de RET, à savoir : l'immunothérapie et/ ou la chimiothérapie. Toutefois, compte tenu de la faible efficacité de

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à GAVRETO (pralsetinib) en date du 23 mars 2022.

l'immunothérapie dans le contexte du réarrangement RET (registre immunotarget⁸), elle ne sera pas retenue dans les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le tableau ci-dessous. Les chimiothérapies citées dans le tableau ci-dessus sont donc considérées comme des CCP dans le CBNPC avancé RET positif, en 2^{ème} ligne et plus.

La spécialité GAVRETO (pralsetinib), autre inhibiteur du RET, a obtenu un avis favorable au remboursement **uniquement en 2^{ème} ligne et plus**, 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).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
GAVRETO (pralsetinib) Roche	Oui	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 non précédemment traités par un inhibiteur de RET	23/03/2022	Faible	La Commission de la Transparence considère que GAVRETO (pralsetinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, en 2 ^{ème} ligne de traitement et plus.	En cours

À noter que GAVRETO (pralsetinib) qui a obtenu une AMM conditionnelle le 18/11/2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de RETSEVMO (selpercatinib) (date de début d'inclusion le 02/05/2017) compte tenu d'un développement concomitant.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Conclusion

Dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET, il n'existe pas de comparateur ciblant spécifiquement la fusion RET avec une AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents de RETSEVMO (selpercatinib) sont actuellement ceux cités dans les tableaux ci-dessus.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant :

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

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

→ Prise en charge dans l'Union européenne

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	CBNPC avancé RET-positif naïfs de traitement systémique antérieur.
Allemagne	Oui	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

7. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication de RETSEVMO (selpercatinib) repose sur une étude clinique de phase I/II (étude LIBRETTO-001) non comparative, multicentrique, d'escalade de dose et d'estimation du pourcentage de réponse objective (ORR). Les données sont issues du gel de base en date du 15 juin 2021.

Cette étude a été réalisée chez des patients atteints de différentes tumeurs solides avancées ayant une altération moléculaire de RET, et incluant notamment des patients atteints d'un CBNPC RET-positif non précédemment traités par un traitement systémique (n=69) et des patients prétraités par chimiothérapie à base de sels de platine (n=247).

7.1 Efficacité

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

Référence	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03157128
Objectif principal de l'étude	Phase I Détermination de la dose maximale tolérée (DMT) et de la dose recommandée pour la phase II. Phase II Détermination, pour chacune des cohortes, du pourcentage de réponse objective (ORR) par un comité de revue indépendant (CRI) à l'aide du critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur).
Type de l'étude	Etude de phase I/II d'escalade de dose et d'expansion non comparative, multicentrique, multicohorte, chez des patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) présentant une altération génétique de RET (fusion ou mutation) notamment des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) présentant une fusion de RET.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : Mai 2017 Dates de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 17 juin 2019, 16 décembre 2019, 30 mars 2020 et 15 juin 2021.
Principaux critères d'inclusion	Phase I – Âge > 18 ans (les patients pouvaient être inclus dès l'âge de 12 ans si le pays ou le site de l'étude l'autorisaient). – Patients avec une tumeur solide localement avancée ou métastatique : <ul style="list-style-type: none">• ayant progressé sous traitement ou étant intolérants au traitement standard,• ou pour lesquels aucun traitement standard n'existe,• ou qui selon l'investigateur ne sont pas candidats ou ne sont pas susceptibles de tolérer ou de tirer un bénéfice clinique important du traitement standard,• ou refusant le traitement standard. – Maladie mesurable ou non mesurable tel que déterminé par le critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur). – Statut ECOG de 0,1 ou 2 chez les patients âgés d'au moins 16 ans, ou LPS > 40% chez les patients âgés de moins de 16 ans sans détérioration soudaine dans les 2 semaines précédant l'administration de la première dose de traitement de l'étude. – Espérance de vie d'au moins 3 mois. – Les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur de multikinase (MKI) ayant une activité anti-RET pouvaient être inclus si le ou les traitements, la durée du traitement, le bénéfice clinique et la raison de l'arrêt du traitement (progression de la maladie, toxicité, intolérance) étaient documentés.

Référence	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – Fonctions hématologique, hépatique et rénale compatibles avec l'inclusion dans l'étude. <p>A noter qu'une altération du gène RET n'est pas requise à l'inclusion. Elle est requise après une exposition pharmacocinétique adéquate.</p> <p>Phase II</p> <p>Les principaux critères d'inclusion de la phase II d'expansion étaient identiques aux critères d'inclusion de la phase I et complétés des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohortes 1 (tumeurs solides à fusion RET positif) et 3 (CMT à mutation RET) : en échec ou intolérants au traitement standard¹³ – Cohortes 2 et 4 : naïfs de traitement standard antérieur : <ul style="list-style-type: none"> • pour lesquels aucun traitement standard n'existe, • ou qui selon l'investigateur ne sont pas candidats à un traitement standard, • ou qui ne sont pas susceptibles de tolérer ou de tirer un bénéfice clinique important du traitement standard, • ou refusant le traitement standard. – Cohortes 1 à 4 : seuls les patients pour lesquels une altération génétique de RET a été mise en évidence dans le tissu tumoral (et non uniquement sur un échantillon de sang) pouvaient être inclus. Les patients atteints d'un CMT pouvaient être inclus en l'absence d'un test démontrant une altération génétique de RET dans le tissu tumoral si une telle démonstration à partir de cellules germinales était disponible (=CMT héréditaire lié à RET démontré). – Cohortes 1 à 4 : au moins une lésion mesurable telle que définie par RECIST 1.1 ou RANO, selon le type de tumeur et non irradiée auparavant (sauf si la progression de la ou des lésion(s) irradiée(s) a été documentée par radiographie). – Cohorte 4 : progression radiologique au cours des 14 derniers mois. – Cohorte 6 : patients répondant aux critères d'inclusion des cohortes 1 à 5 mais ayant été précédemment traités et ayant arrêté un ou plusieurs inhibiteur(s) sélectif(s) de RET en raison d'une intolérance (avec l'approbation préalable du promoteur).
Principaux critères de non-inclusion	<p>Phase I et II</p> <ul style="list-style-type: none"> – Phase II, cohortes 1 à 4 : présenter une altération génétique autre que celle de RET qui pourrait provoquer une résistance au traitement par selpercatinib. – Phase II, cohortes 1 à 5 : avoir reçu un traitement par un ou plusieurs inhibiteur(s) sélectif(s) de RET (y compris expérimental). – Avoir reçu un traitement expérimental ou un traitement anticancéreux (incluant une chimiothérapie, une thérapie biologique, une immunothérapie, la médecine chinoise anticancéreuse ou des remèdes anticancéreux à base de plantes) au cours d'une période correspondant à 5 demi-vies ou de 2 semaines (selon la période la plus courte) ayant précédé l'administration prévue de la première dose de selpercatinib. Aucun traitement anticancéreux expérimental concomitant n'était autorisé.

¹³ Pour CBNPC : chimiothérapie à base de sel de platine (ou autre chimiothérapie si inéligible au sel de platine) et/ou PD1/PD-L1. Pour CMT : cabozantinib et/ou vandetanib

Référence	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).
	<ul style="list-style-type: none"> – Chirurgie majeure (à l'exclusion de la mise en place d'un accès vasculaire) au cours des 4 semaines ayant précédé l'administration prévue de la première dose de selpercatinib. – Radiothérapie dans un champ d'irradiation limité dans le cadre de soins palliatifs prévue dans la semaine suivant l'administration de la première dose de selpercatinib. Une radiothérapie irradiant plus de 30 % de la moelle osseuse ou dans un large champ d'irradiation devait être interrompue au moins 4 semaines avant l'administration de la première dose de selpercatinib. – Toute toxicité supérieure au grade 1 CTCAE¹⁴ liée à l'administration d'un traitement antérieur non résolue à la date d'administration de la première dose de selpercatinib (à l'exception de l'alopecie et de la neuropathie de grade 2 liée à l'administration d'un traitement à base de platine). – Tumeur primaire du système nerveux central symptomatique, métastases, carcinomatose leptoméningée ou compression de la moelle épinière non traitée.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comprenait pour chacune des phases I et II :</p> <ul style="list-style-type: none"> – une période d'inclusion visant à s'assurer du respect des critères d'inclusion et de non-inclusion ; – une période de traitement ; – une période de suivi à long terme : à partir de la date d'arrêt de traitement une visite de suivi de tolérance était prévue tous les 3 mois (+/- 1 mois) jusqu'à ce que le patient retire son consentement ou qu'il soit perdu de vue ou qu'il décède ou que l'étude prenne fin. <p>Phase I</p> <p>Schéma d'escalade de dose standard '3+3' sur 9 niveaux de dose.</p> <p>Concernant la phase II d'expansion, les patients atteints de tumeurs solides avancées ou métastatiques ayant une altération du gène RET dans la tumeur et/ou le sang (fusions ou mutations) ont été inclus dans l'une des six cohortes suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohorte 1 : Patients atteints d'une tumeur solide (CBNPC, thyroïde, colorectal, pancréas, etc. ...) ayant une fusion de RET ayant progressé sous traitement ou intolérant à > 1 traitement standard antérieur (chimiothérapie à base de sels de platine (ou autre chimiothérapie si inéligible aux sels de platine) et/ou PD-1/PD-L1) ; – Cohorte 2 : Patients atteints d'une tumeur solide ayant une fusion de RET et naïfs de traitement standard (incluant les CBNPC RET-positif) ; – Cohorte 3 : Patients atteints d'un CMT ayant une mutation de RET ayant progressé sous traitement ou intolérant à > 1 traitement standard antérieur (ca-bozantinib et/ou vandetanib) ;

¹⁴ Common Terminology Criteria for Adverse Events

Référence	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohorte 4 : Patients atteints d'un CMT ayant une mutation de RET et naïfs de traitement standard de première ligne (vandétanib ou cabozantinib) ou de tout autre inhibiteur de kinase ayant une activité anti-RET ; – Cohorte 5 : Patients répondant aux critères d'inclusion dans les cohortes 1 à 4 mais ayant une maladie non mesurable, patients atteints d'un CTM mais ne répondant pas aux critères d'inclusion des cohortes 3 ou 4, [...] ; – Cohorte 6 : Patients répondant aux critères d'inclusion des cohortes 1 à 5 mais ayant déjà reçu un anti-RET et l'ayant arrêté en raison d'une intolérance (après accord de l'investigateur).
	<p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude LIBRETTO-001. Elle est divisée en deux phases principales : Phase I (Escalade de dose, terminée) et Phase II (Expansion, en cours). La Phase I comprend une période d'inclusion et une période de traitement où la dose de selpercatinib est augmentée progressivement de 20 mg QD à 240 mg BID, avec un palier à 10* à 200 mg BID. La dose recommandée pour la phase II est de 160 mg BID. La Phase II comprend également une période d'inclusion et une période de traitement où tous les patients reçoivent une dose fixe de 160 mg BID. Les cohortes sont : Cohorte 1 (~200 pts), Cohorte 2 (~150 pts) : Patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion de RET et naïfs de traitement standard antérieur (incluant les CBNPC RET-positif), Cohorte 3 (~150 pts), Cohorte 4 (~150 pts), Cohorte 5 (~150 pts), et Cohorte 6 (~50 pts). Des périodes de suivi à long terme sont indiquées à la fin de l'étude.</p>

Figure 1. Schéma de l'étude LIBRETTO-001

Traitements étudiés	<p>Traitement de l'étude :</p> <p>Quelle que soit la période considérée, selpercatinib était administré par voie orale sous forme de gélule ou de suspension / solution buvable.</p> <p>Phase I</p> <p>Les patients ont été inclus sur 9 niveaux de dose pour recevoir une dose fixe de selpercatinib de 20 mg en une prise par jour ou de 20 g, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg, 200 mg, 240 mg deux fois par jour.</p> <p>Phase II</p> <p>Tous les patients ont reçu une dose fixe de selpercatinib de 160 mg deux fois par jour.</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Les traitements de soutien standard suivants pouvaient être utilisés conformément aux directives de l'établissement et à la discrétion de l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les facteurs de croissance hématopoïétique dans l'objectif de traiter une neutropénie, une anémie ou une thrombocytopénie conformément aux directives de l'<i>American Society for Clinical Oncology</i> (mais pas pour la prophylaxie en C1) ;
----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Référence	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – les transfusions de globules rouges et de plaquettes ; – les médicaments antiémétiques, analgésiques et antidiarrhéiques ; – les médicaments de la déplétion électrolytique (calcium et magnésium) ; – les glucocorticoïdes (environ 10 mg par jour de prednisone ou équivalent, à moins qu'il n'existe une justification clinique convaincante pour une dose plus élevée, formulée par l'investigateur et approuvée par le promoteur) y compris les traitements de courte durée pour traiter l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques ; – le traitement substitutif de la thyroïde pour l'hypothyroïdie et les bisphosphonates, le dénosumab et d'autres médicaments pour le traitement de l'ostéoporose et la prévention des événements liés au squelette à partir de métastases osseuses et/ou l'hypoparathyroïdie ; – la poursuite de médicaments standards, y compris l'hormonothérapie pour les patients atteints du cancer de la prostate et du cancer du sein ; <p>Un traitement local (radiothérapie palliative ou chirurgie des métastases osseuses) pouvait être autorisé par le promoteur.</p>
Critère de jugement principal	<p>Phase I</p> <p>Toxicité dose limitante (TDL)</p> <p>Phase II</p> <p>Pourcentage de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle ou une réponse complète, déterminée par un comité de revue indépendant (CRI) à l'aide du critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur).</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Phase II</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pourcentage de réponse objective (ORR), défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC), déterminée par l'investigateur à l'aide du critère RECIST 1.1 ou RANO (selon le type histologique de la tumeur) ; – Régression tumorale définie comme la variation relative de la taille de la tumeur par rapport à la taille de référence déterminée par un CRI et par l'investigateur ; – Durée de la réponse (DOR) déterminée par un CRI et par l'investigateur ; – Délai avant toute réponse et meilleure réponse déterminées par un CRI et par l'investigateur ; – Taux de bénéfice clinique (CBR) défini par le pourcentage de patients ayant atteint une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable (MS) pendant au moins 4 mois, déterminée par un CRI et par l'investigateur ; – Survie sans progression (PFS) déterminée par un CRI et par l'investigateur ; – Survie Globale ; – Pourcentage de réponse objective sur les métastases cérébrales (CNS ORR), défini comme la proportion de patients ayant atteint une réponse partielle ou une réponse complète sur les métastases cérébrales, déterminée par un CRI ;

Référence	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> – Durée de la réponse sur les métastases cérébrales (CNS DOR) déterminée par un CRI ; – La fréquence, la sévérité et la relation avec le traitement des effets indésirables et des effets indésirables graves, des changements hématologiques et des valeurs de la chimie du sang, des évaluations des examens physiques, des signes vitaux et des ECG ; – Les concentrations plasmatiques de selpercatinib et les paramètres pharmacocinétiques dont la Cmax et la Tmax. <p>Autres critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réponse biochimique définie par une modification de l'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) et de la Calcitonine chez les patients atteints d'un CMT ; – Qualité de vie et symptômes liés à la maladie mesurés par l'EORTC QLQ-C30 (adultes), le PedsQL pour les adolescents (13-17 ans), le PedsQL pour les enfants (12 ans) et les journaux quotidiens des patients (pour les patients atteints de CMT uniquement).
Taille de l'échantillon	<p>Phase I</p> <p>Le nombre total de patients à recruter pour la phase I dépendait du profil de sécurité observé, déterminant le nombre de patients par niveau de dose, ainsi que le nombre d'augmentations de dose nécessaires pour atteindre la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase II. Si environ 15 patients étaient inscrits dans chaque niveau de dose prévu (niveaux de dose 1 à 9), un total d'environ 120 patients était inclus dans la phase I.</p> <p>Phase II</p> <p>La taille de l'échantillon a été calculée pour chaque cohorte afin d'observer un pourcentage de réponse objective (ORR) supérieur ou égal à un certain seuil (défini selon le type de tumeur) pour démontrer l'efficacité du selpercatinib avec une puissance statistique suffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohorte 1 (incluant les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif ayant progressé sous traitement ou intolérant à >1 traitement standard antérieur) : selon l'analyse principale d'efficacité prévue, un ORR >50% est attendu lors du traitement par selpercatinib chez les patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion de RET ayant progressé sous traitement ou intolérant à >1 traitement standard antérieur. Il a été estimé qu'un échantillon de 55 patients permettrait d'atteindre la limite inférieure d'un intervalle de confiance binomial bilatéral exact à 95% (IC95%) supérieure à 30% par rapport à l'ORR estimé avec une puissance statistique de 85%. – Cohorte 2 (incluant les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif naïfs de traitement standard antérieur) : selon l'analyse principale d'efficacité prévue, un ORR >55% est attendu lors du traitement par selpercatinib des patients atteints d'une tumeur solide présentant une fusion de RET et naïf de traitement standard. Il a été estimé qu'un échantillon de 59 patients permettrait d'atteindre la limite inférieure d'un intervalle de confiance binomial bilatéral exact à 95%

Référence	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).</p>
	<p>(IC95%) supérieure à 35% par rapport à l'ORR estimé avec une puissance statistique de 85%.</p> <p>Il était prévu d'inclure 850 patients dans la phase II d'expansion.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyse</p> <p>Différents ensembles d'analyse ont été définis a priori au protocole et au plan d'analyse statistique afin de permettre une évaluation de l'efficacité de selpercatinib en fonction du type histologique et des éventuels traitements précédemment reçus.</p> <p>Pour l'analyse des données d'efficacité chez les patients atteints d'un CBNPC à fusion RET positif, les ensembles d'analyse ont été définis de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Ensemble d'analyse principal (Primary Analysis Set ou PAS) <p>Le PAS comprend les 105 premiers patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) présentant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu au moins une ligne de traitement antérieure par chimiothérapie à base de platine et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> → Ensemble d'analyse intégré (<i>Integrated Analysis Set</i> ou IAS) <p>L'IAS comprend tous les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) présentant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib (y compris les patients inclus dans le PAS).</p> <ul style="list-style-type: none"> → Ensembles d'analyses supplémentaires (<i>Supplemental Analysis Set</i> ou SAS) : <p>Le SAS 1 comprend tous les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) présentant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.</p> <p>Le SAS 2 comprend tous les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) présentant, d'après l'investigateur, une maladie mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, ayant reçu de traitement systémique antérieur autre qu'une chimiothérapie à base de platine et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.</p> <p>Le SAS 3 comprend tous les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique présentant une fusion de RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) présentant, d'après l'investigateur, une maladie non mesurable selon l'échelle RECIST 1.1, et ayant reçu au moins une dose de selpercatinib.</p>

Référence	A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001).
	<p>Principaux amendements au protocole :</p> <p>Le protocole initial en date du 1er mars 2017 a été amendé à 9 reprises avec des modifications notamment dans le schéma de l'étude (phase I/II), la composition des cohortes, et le plan d'analyse statistique.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Cette étude a inclus un total de 796 patients. Une première analyse intermédiaire du 17 juin 2019 était prévue au protocole. Deux autres extractions ont été effectuées (gel de base du 16 décembre 2019 et du 30 mars 2020) à la demande des agences réglementaires et autorisées par le protocole¹⁵. Les données présentées sont issues du gel de base du 15 juin 2021 pour lequel l'intégralité des données relatives aux caractéristiques des patients et de leur maladie, l'exposition au traitement ainsi qu'à l'efficacité et à la tolérance de selpercatinib était disponible.

A la date de gel de base du 15 juin 2021, 355 patients ont été inclus dans l'étude LIBRETTO-001 (phase I et phase II) atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion de RET. Parmi ces patients inclus, 247 patients avaient reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine et 69 patients étaient naïfs de traitement systémique.

Les résultats de la cohorte de patients prétraités ont déjà été examinés par la Commission qui a rendu son avis dans l'indication à partir de la deuxième ligne le 02 juin 2021 (SMR faible et ASMR V). Les nouvelles données présentées sont une actualisation de ces résultats.

Cette présente demande d'extension d'indication dès la première ligne repose principalement sur les résultats de la nouvelle cohorte de patients naïfs de traitement systémique.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus étaient en majorité des femmes (respectivement 62,3% des patients naïfs et 56,7% des patients prétraités), avec un âge médian de 63 et 61 ans. Plus des deux tiers des patients étaient non-fumeurs (respectivement 69,6% et 66,8%) et majoritairement avec un état ECOG 0 ou 1. Dans les deux populations d'intérêt, la majorité des patients avaient un CBNPC non-épidermoïde (respectivement 89,8% et 89,5%), 7 et 22 patients étaient de type histologique inconnu. Les patients étaient en majorité à un stade métastatique ou avancé (respectivement 94,2% et 91,1% à un stade III ou IV de la maladie). Le temps médian depuis le diagnostic de la maladie à un stade métastatique était respectivement de 1,8 et 18,1 mois et environ un tiers des patients (respectivement 23,2% et 31,2%) avaient des métastases cérébrales à l'inclusion.

¹⁵ Ces gels de base ont été effectués à la demande des agences réglementaires et n'ont pas conduit à la rédaction de rapport d'étude clinique (CSR).

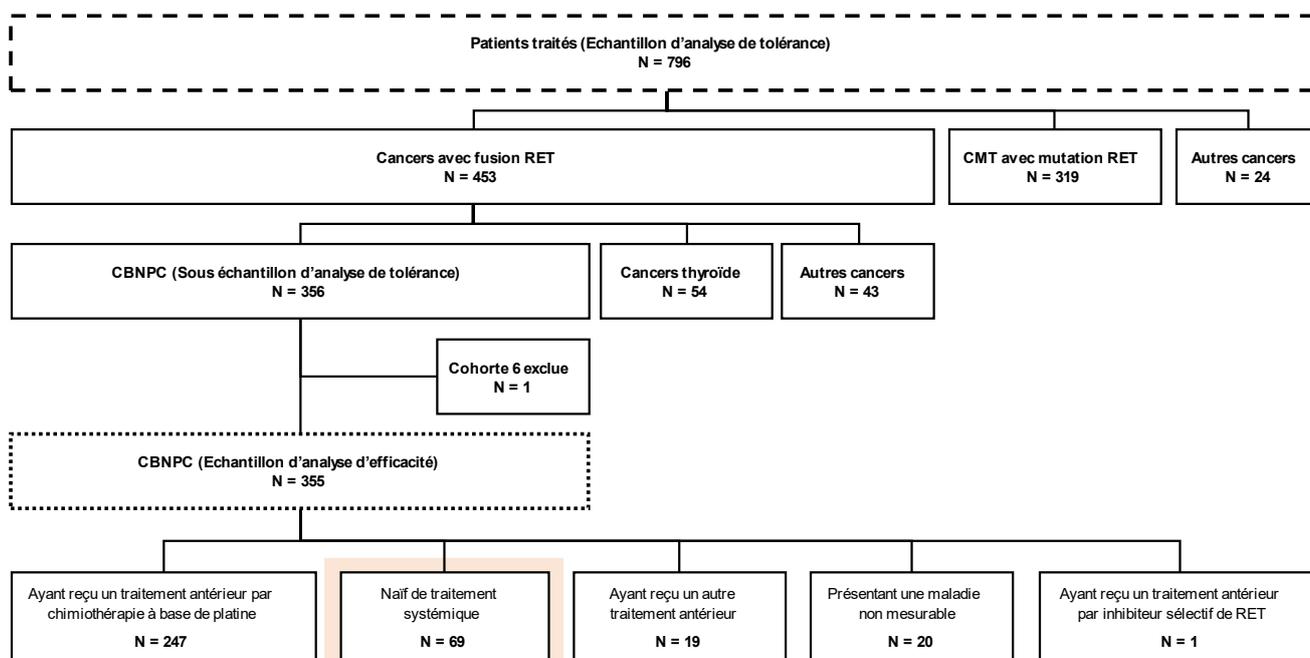


Figure 2. Etude LIBRETTO-001 - Répartition des patients (gel de base du 15 juin 2021)

Tableau 1 : LIBRETTO-001 - CBNPC avancé RET-positif - Caractéristiques démographiques des patients

	Groupe de patients naïfs (n = 69)	Groupe de patients pré-traités (n = 247)
Age, (années)		
Moyenne (ET)	61,5 (13,0)	59,1 (11,5)
Médiane	63,0	61,0
[Min - Max]	[23 - 92]	[23 - 81]
Classe d'âge, n (%)		
[18-44] ans	7 (10,1)	33 (13,4)
[45-64] ans	31 (44,9)	127 (51,4)
[65-74] ans	24 (34,8)	70 (28,3)
≥ 75 ans	7 (10,1)	17 (6,9)
Sexe, n (%)		
Homme	26 (37,7)	107 (43,3)
Femme	43 (62,3)	140 (56,7)
IMC, kg/m ²		
N	66	242
Moyenne (ET)	26,2 (5,2)	24,8 (5,1)
Médiane	25,4	23,6
[Min - Max]	[15,6 - 45,2]	[15,7 - 45,3]
Statut de performance ECOG, n(%)		
0	25 (36,2)	90 (36,4)

1	40 (58,0)	150 (60,7)
2	4 (5,8)	7 (2,8)
Statut tabagique, n (%)		
N'ayant jamais fumé	48 (69,6)	165 (66,8)
Ancien fumeur	19 (27,5)	78 (31,6)
Fumeur	2 (2,9)	4 (1,6)

Tableau 2 : LIBRETTO-001 - CBNPC avancé RET-positif - Caractéristiques de la maladie.

	Groupe de patients naïfs (n = 69)	Groupe de patients pré-traités (n = 247)
Type histologique, n (%)		
Adénocarcinome	62 (89,9)	221 (89,5)
Inconnu	7 (10,1)	22 (8,9)
Stade au diagnostic, n (%)		
I, IA, IB	0 (0,0)	3 (1,2)
II, IIA, IIB	2 (2,8)	2 (0,8)
IIIA	1 (1,4)	7 (2,8)
Avancé (IIIB, IIIC) ou Métastatique (IV, IVA, IVB, IVC)	65 (94,2)	235 (95,1)
Non renseigné	1 (1,4)	0 (0,0)
Temps depuis le diagnostic, mois		
Moyenne (ET)	2,5 (2,7)	34,4 (33,2)
Médiane	2	21,9
[Min - Max]	[0,5 - 21,9]	[1,2 – 194,3]
Antécédant de métastases, n (%)		
Oui	68 (98,6)	240 (97,2)
Non	1 (1,4)	7 (2,8)
Temps depuis le diagnostic du stade métastatique de la maladie, mois		
Moyenne (ET)	2,0 (1,4)*	26,1 (25,4)
Médiane	1,6	18,1
[Min - Max]	[0,0 - 8,1]	[1,0 – 158,5]
Au moins une lésion mesurable (selon l'investigateur), n (%)		
Oui	69 (100)	246 (99,6)
Non	0 (0,0)	1 (0,4)
Etendue de la tumeur (selon l'investigateur), mm		
Moyenne (ET)	78,4 (48,9)	66,1 (49,3)
Médiane	69,5	51,1
[Min - Max]	[11,0 - 191,0]	[10,0 - 297,0]
Métastases cérébrales (selon l'investigateur), n (%)		
Oui	16 (23,2)	77 (31,2)

Non

53 (76,8)

170 (68,8)

Note : * Chez n = 68 patients

La fusion du gène RET a été en majorité identifiée par la technique NGS (Next-Génération Sequencing) sur prélèvement tumoral chez 69,9% des patients naïfs et chez 84,6% des patients prétraités.

Le partenaire de fusion le plus fréquent était KIF5B de façon majoritaire suivi de CCDC6 dans les deux analyses d'intérêt.

→ Critères de jugement principal : taux de réponse objective (ORR) évalué par un CRI

• Patients CBNPC avancé RET-positif naïfs de traitement systémique antérieur

A la date de gel de base du 15 juin 2021, le taux de réponse objective après traitement par selpercatinib a été de 84,1% (IC_{95%} [73,3% - 91,8%]) selon le CRI, dont seulement 4 (5,8%) réponses complètes.

• Patients CBNPC avancé RET-positif ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine

A la date de gel de base du 15 juin 2021, le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant (CRI) a été de 61,1% (151/247) IC_{95%} [54,7 ; 67,2] dont 18 (7,3%) réponses complètes.

→ Principaux critères de jugements secondaires

• Patients CBNPC avancé RET-positif naïfs de traitement systémique antérieur

A la date de gel de base du 15 juin 2021 les résultats rapportent :

- Le **délai médian jusqu'à obtention de la réponse** a été de 1,8 mois selon le CRI.
- La **durée médiane de réponse** a été de 20,2 mois (IC_{95%} [13,0 ; NE]) avec 26/58 (45%) événements observés et une durée médiane de suivi de la réponse de 20,7 mois selon le CRI.
- La **durée médiane de la PFS (survie sans progression)** a été de 22,0 mois (IC_{95%} [13,8 - NE]) avec 32/69 (46%) événements observés et un suivi médian de 21,9 mois.
- Après une durée médiane de suivi supérieure à 2 ans (25,2 mois), **la durée médiane de survie globale n'était pas atteinte** (IC_{95%} [27,9 - NE]) avec 20/69 (29%) décès observés.

• Patients CBNPC avancé RET-positif ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine

A la date de gel de base du 15 juin 2021 les résultats rapportent :

- La durée médiane de réponse a été de 28,6 mois (IC_{95%} [20,4 ; NE]) avec 59/151 (39%) événements observés et une durée médiane de suivi de la réponse de 21,2 mois selon le CRI.
- La durée médiane de la PFS (survie sans progression) a été de 24,9 mois (IC_{95%} [19,3 - NE]), avec 109/247 (44,1%) événements observés et un suivi médian de 24,7 mois.
- Le délai médian jusqu'à obtention de la réponse a été de 1,87 mois selon le CRI.
- Après une durée médiane de suivi supérieure à 2 ans (26,4 mois), la durée médiane de survie globale n'était pas atteinte (IC_{95%} [33,5 - NE]) avec 78/347 (31,6%) décès observés.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude LIBRETTO-001 chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) 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.

7.3 Tolérance

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

Au total, l'analyse de la tolérance a inclus 796 patients dont 356 patients dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Dans le CBNPC, les effets indésirables les plus fréquents (>30%) avec RETSEVMO (selpercatinib) ont été : la diarrhée (51,7%), l'œdème (50%), la sécheresse buccale (45,8%), la fatigue (43%), l'hypertension (39,6%), l'augmentation des ASAT (41,9%) et l'augmentation des ALAT (41,3%).

Sur les 356 patients il a été rapporté :

- Chez 73,9% des patients, au moins un EI de grade ≥ 3 . Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 5 % des patients) ont été : l'hypertension artérielle (19,1%), l'augmentation des ALAT (14,9%), l'augmentation des ASAT (10,4%), l'allongement de l'intervalle QT (5,9%), la thrombocytopénie (5,6%), l'épanchement pleural (5,6%).
- Chez 48,6% des patients au moins un EI grave dont les plus fréquents (>2%) ont été : la pneumonie (4,8%), l'épanchement pleural (5,6%), l'hypersensibilité (3,9%), la dyspnée (3,7%), l'hyponatémie (2,8%), l'augmentation de l'ALAT et ASAT (2,2% pour chacun), l'insuffisance respiratoire (2,2%),
- Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été observés chez 9,6 % des malades.
- Concernant les décès, 17 patients sont décédés à la suite d'un EI 28 jours après la dernière dose et 6 décès sont survenus plus de 28 jours après la dernière dose (aucun de ces décès n'a été considéré comme étant lié au traitement).

Le profil de tolérance est resté similaire à celui du dernier gel de base en date de mars 2020.

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-après. L'augmentation des ASAT et des ALAT et l'hypertension ont été considérées comme graves chez respectivement 37 (24,4%), 53 (36,0%) et 68 (48,2%) patients. Une hypertension de grade ≥ 3 a concerné 68 patients (48,8%). Enfin un Allongement de l'intervalle QT de grade ≥ 3 a été observé chez 21 (28,4%) patients.

Tableau 3 : Synthèse des EI d'intérêt particulier (étude LIBRETTO-001)

	CBNPC avancé RET-positif (N = 356) n (%)
Augmentation des ASAT	
- EI grade ≥ 3	37 (10,4)
- EIG	8 (2,2)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (0,6)
Augmentation des ALAT	
- EI grade ≥ 3	53 (14,9)
- EIG	8 (2,2)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (0,6)

Hypertension	
- EI grade \geq 3	68 (19,1)
- EIG	3 (0,8)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)
Hypersensibilité	
- EI grade \geq 3	12 (3,4)
- EIG	14(3,9)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (0,6)
Allongement de l'intervalle QT	
- EI grade \geq 3	21 (5,9)
- EIG	0 (0,0)
- EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	0 (0,0)

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

Le résumé des risques du PGR de RETSEVMO (selpercatinib) (version 3.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Résumé des risques important associés au selpercatinib et des informations manquantes

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.

Depuis la précédente évaluation, un nouveau risque potentiel a été ajouté pour ce produit dans le PGR pour la population pédiatrique avec un risque d'anomalie du cartilage de croissance.

7.3.3 Données issues des PSUR

Il est estimé qu'entre le 08 mai 2020 et le 08 mai 2022, 2005 sujets (volontaires sains et patients) ont été exposés à selpercatinib au cours des essais cliniques. De façon cumulée, au 30 avril 2022, 1900 patients ont été exposés au selpercatinib dans le monde en post-commercialisation (1000 patients année). Sur les 1 900 patients exposés 400 ont été traités en Europe et 1400 aux Etats Unis.

Le profil de tolérance issu de la notification spontanée post-commercialisation est comparable à celui observé au cours des essais cliniques.

7.3.4 Données issues du RCP

Les données présentées sont issues du RCP en date du 21/06/2022 :

« Résumé du profil de sécurité :

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

D'après les résultats des analyses biologiques, des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été rapportées respectivement chez 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 grade et 9,3 % de 3 grade. Un événement 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 :

[...]

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.

[...]

Hémorragies :

Des événements hémorragiques de grade ≥ 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 ou mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par selpercatinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2). »

7.4 Résumé & discussion

Cette évaluation concerne la demande de remboursement pour la spécialité RETSEVMO (selpercatinib) dans l'extension d'indication obtenue le 21 juin 2022, 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, soit à partir de la 1^{ère} ligne de traitement.

A l'appui de cette demande le laboratoire a fourni de nouvelles données issues de l'étude de phase I/II, non comparative, multicentrique (étude LIBRETTO-001). Ces données sont issues du gel de base en date du 15 juin 2021. A cette date, 355 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant une fusion de RET ont été inclus dans l'étude LIBRETTO-001. Parmi eux, 247 patients ayant reçu au moins une ligne antérieure de traitement par chimiothérapie à base de platine (avec une actualisation des résultats par rapport à ceux de l'avis du 02 juin 2021) et 69 patients naïfs de traitement systémique ont été intégrés dans les analyses d'efficacité.

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

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale évalué par un comité de revue indépendant. Ce taux a été de 84,1% chez les patients naïfs de traitement systémique et de 61,1% chez les patients prétraités. Parmi les critères secondaires exploratoires : la durée médiane de réponse évaluée par un CRI, a été de 20,2 mois chez les patients naïfs de traitement et de 28,6 mois chez les patients prétraités. Après un suivi médian de 21,9 mois la médiane de survie sans progression a été de 22,0 mois chez les patients naïfs et de 24,9 mois chez les patients prétraités et après un suivi médian de 24,7 mois.

Après un suivi médian respectif de 25,2 mois et 26,4 mois, la survie globale n'a pas été atteinte dans les deux populations de patients naïfs et prétraités.

→ Tolérance

Au gel de la base du 15 juin 2021 de l'étude LIBRETTO-001, sur les 356 patients inclus dans l'étude ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), **il y a eu chez 73,9% des patients au moins un EI de grade ≥ 3 dont les plus fréquents ont été** l'hypertension artérielle (19,1%), l'augmentation des ALAT (14,9%), l'augmentation des ASAT (10,4%). Chez 48,6% des patients au moins un EI grave a été rapporté avec la diarrhée (51,7%), l'œdème (50%), la sécheresse buccale (45,8%), la fatigue (43%), l'hypertension (39,6%), l'augmentation des ASAT (41,9%), l'augmentation des ALAT (41,3%) comme EI grave le plus fréquemment rapporté. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été observés avec une fréquence de 9,6 %.

→ Discussion

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

- aucune étude comparative n'est disponible (directe ou avec contrôle externe). **L'étude LIBRETTO-001 est une étude mono-bras multi cohorte de phase I/II qui ne permet pas de tirer une conclusion robuste sur l'effet observé du traitement par selpercatinib.**
- la valeur pronostique et prédictive de la fusion/mutation RET dans ce type de cancer est encore mal établie.
- les résultats chez les patients naïfs de traitement systémique antérieur sont issus d'une analyse supplémentaire dans un sous-groupe de faible effectif (n=69/355).
- Le taux de réponse objectif (critère principal) rapporté chez ces patients a été de 84,1% (IC95% [73,3% - 91,8%]) dont le pouvoir de prédiction sur la survie n'est pas assuré.
- Les nouveaux résultats issus de la cohorte de patients prétraités n'apportent pas d'informations supplémentaires par rapport à ceux ayant permis les conclusions de l'avis du 02 juin 2021 dans l'indication AMM à partir de la deuxième ligne uniquement, c'est-à-dire chez les patients atteints d'un 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.** Pour rappel, le taux de réponse objective selon le comité de revue indépendant-CRI (critère de jugement principal) a été de 56,5% (104/184), dont 6 réponses complètes).
- Des résultats de l'étude de phase III (LIBRETTO-431) sont attendus dans le cadre de l'AMM conditionnelle octroyée au selpercatinib (données intermédiaires attendues pour Q1 2023 et finales pour Q4 2023).

Des résultats de l'étude comparative de phase III sont attendus dans le cadre de l'AMM conditionnelle octroyée à selpercatinib (rapport d'étude clinique attendu pour le 31 octobre 2023 dans le CBNPC avec fusion RET **en première ligne**).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, relativement limitées, issues d'un sous-groupe de patients de faible effectif (n=69) dans une étude de phase I/II multi-cohorte, ne permettent pas de démontrer un impact sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie est à ce jour de même non démontré. En conséquence, RETSEVMO (selpercatinib) n'apporte pas une réponse supplémentaire au besoin médical identifié, en l'état actuel des données.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues au niveau de l'EMA (cf. 7.5 Programme d'études).

7.5 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LIBRETTO-431	<p>L'étude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée (2:1), ouverte, en groupes parallèles, comparant le selpercatinib à l'immuno-chimiothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne (= naïfs de traitement systémique) des patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde avancé présentant une fusion de RET.</p> <p>L'objectif principal de l'étude est de :</p> <ul style="list-style-type: none">– Comparer la survie sans progression (PFS) du selpercatinib par rapport à un traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) en association avec le pemetrexed et le pembrolizumab (population ITT-pembro) chez les patients adultes atteints de CBNPC avancés à fusion RET-positif en 1^{ère} ligne (naïfs de traitement).– Comparer la PFS du selpercatinib par rapport à un traitement à base de platine (carboplatine ou cisplatine) en association avec le pemetrexed et/ou le pembrolizumab (population ITT), chez les patients adultes atteints de CBNPC avancés à fusion RET-positif en 1^{ère} ligne (naïfs de traitement). <p>Un total de 250 patients est attendu pour cette étude.</p>	<p>Résultats intermédiaires : Q1 2023</p> <p>Données finales : Q4 2023</p>

Des études réalisées dans d'autres indications sont en cours.

8. Place dans la stratégie thérapeutique

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

La prise en charge du CBNPC avancé en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible, repose sur l'immunothérapie ou l'immuno-chimiothérapie, pour les patients éligibles.

En 2^{ème} ligne, la prise en charge du CBNPC repose sur :

- l'administration d'un anti-PD-1/PD-L1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1 \geq 50% : OPDIVO (nivolumab), TECENTRIQ (atezolizumab) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 \geq 1% ;
- la chimiothérapie avec notamment les protocoles à base de pémétrexed s'il n'a pas été précédemment utilisé, ou les protocoles à base de docétaxel.

En France, les recommandations AURA 2022 recommandent chez les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif les inhibiteurs du RET (selpercatinib ou pralsetinib) en seconde ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine, et orientent de façon optionnelle vers un essai clinique afin qu'ils bénéficient d'un traitement spécifique ciblant les altérations RET. Ces deux spécialités selpercatinib (RETSVEMO) et pralsetinib (GAVRETO) ont obtenu en 2021 un avis favorable au remboursement (SMR faible et ASMR V) en 2^{ème} ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC avancé RET-positif.

Dans ses recommandations de 2022, le NCCN¹¹ recommande préférentiellement le selpercatinib ou le pralsetinib en première ligne lorsque la fusion RET a été détectée avant la mise en place du traitement et après progression avec une première ligne de traitement systémique.

En cas de progression après la première ligne de traitement, et même si un relai par inhibiteur de RET a été réalisé, les lignes de traitement ultérieures se composent d'immunothérapies et de chimiothérapies.

Place de RETSEVMO (selpercatinib) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- de la non-robustesse des données disponibles chez un faible nombre de patients inclus dans l'étude de phase I/II multi-cohorte et issus d'un sous-groupe de patients naïfs de traitement systémique antérieur (n = 69) ;
- de l'impossibilité d'évaluer l'apport de RETSEVMO (selpercatinib) par rapport aux chimiothérapies en l'absence de comparaison directe (essai monobras) alors que cette comparaison était possible ;
- de l'existence d'une étude de phase III, en 1^{ère} ligne, évaluant RETSEVMO (selpercatinib) par rapport au pemetrexed associé à des sels de platine et associé ou non au pembrolizumab, dont les résultats d'analyse finale sont attendus pour fin 2023 ;

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, RETSEVMO (selpercatinib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne de traitement, chez des patients non précédemment traités.

Dans le traitement de 2^{ème} ligne et plus, la Commission estime que la place dans la stratégie thérapeutique de RETSEVMO (selpercatinib) reste inchangée au regard de l'évaluation réalisée le 2 juin 2021.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif

- ➔ 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.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison :
 - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité (données préliminaires 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 et ;
 - du profil de toxicité : survenue d'événements indésirables de grade ≥ 3 chez 73,9% des patients atteints d'un CBNPC et des événements indésirables graves notés chez 48,6% des patients atteints d'un CBNPC ;

- 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/immunothérapies.
- En l'état actuel des connaissances, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de la faible prévalence ou incidence des CBNPC ayant une fusion du gène RET,
- du besoin médical partiellement couvert par les traitements non spécifiques (sans données spécifiques dans le CBNPC avec la fusion RET),
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en 1^{ère} ligne, en l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

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 RESTEVMO (selpercatinib) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale en 1^{ère} ligne, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules dans (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection).

La Commission donne un avis défavorable 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 ce périmètre de l'indication.

9.1.2 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET

- 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.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison :
 - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité (données préliminaires d'une étude de phase I/II non comparative, dont le critère de jugement principal, le taux de réponse objective n'est pas le plus adapté pour appréhender un bénéfice clinique) et l'absence de données comparatives *a minima* avec un contrôle externe prévues a priori,
 - du besoin médical en 2^{ème} ligne de traitement où les options thérapeutiques sont plus réduites ;
 - et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance.
- 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/immunothérapies ainsi qu'une alternative thérapeutique spécifique de la fusion RET dans la prise en charge du CBNPC en 2^{ème} ligne de traitement avec GRAVETO (pralsetinib).

- En l'état actuel des connaissances, la Commission considère que RETSEVMO (selpercatinib) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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) reste faible en 2^{ème} ligne et plus de traitement, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules dans (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection), dans l'attente des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

La Commission avait conditionné dans son avis du 2 juin 2021, le maintien de cet avis 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 1^{ère} ligne de traitement (LIBRETTO-431, résultats de l'analyse principale attendus pour fin 2023).

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 ce périmètre de l'indication.

Taux de remboursement proposé : 100%

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif)

Sans objet.

9.2.2 2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET)

La Commission de la Transparence maintient l'avis du 2 juin 2021 et considère que RETSEVMO (selpercatinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la

stratégie de prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec une fusion du gène RET, en 2ème ligne de traitement et plus.

9.3 Population cible

→ En 1ère ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif :

Sans objet.

→ En 2ème ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET :

Inchangée au regard de l'évaluation du 2 juin 2021 (entre 90 et 260 patients).

10. Autres Recommandations de la Commission

Sans objet.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative : 9 novembre 2022. Date d'examen : 18 janvier 2023. Date d'adoption : 1er février 2023.								
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association De l'Air ! / Patients en réseau)								
Expertise externe	Non								
Présentations concernées	RETSEVMO 40 mg, gélule – plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélules (CIP : 34009 302 353 6 2) RETSEVMO 80 mg, gélule – plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène PVC aluminium de 56 gélules (CIP : 34009 302 354 0 9)								
Demandeur	LILLY FRANCE								
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)								
AMM	AMM initiale : 11/02/2021 (procédure centralisée) AMM conditionnelle 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 : <table border="1" data-bbox="464 1055 1441 1832"> <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 pemetrexed 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. Extension d'indication : 21/06/2022</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 pemetrexed 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 pemetrexed 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 Des ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM au selpercatinib dans les indications : – « Cancer Bronchique Non à Petites Cellules avancé avec réarrangement RET(+) ayant progressé après chimiothérapie cytotatique par un doublet de platine »								

	<ul style="list-style-type: none"> – « Carcinome médullaire de la thyroïde métastatique, RET-positif, ayant progressé après un traitement par vandétanib » <p>Médicament soumis à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>
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