

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Retsevmo 40 mg, gélules

Retsevmo 80 mg, gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Retsevmo 40 mg, gélules

Chaque gélule contient 40 mg de selpercatinib.

Retsevmo 80 mg, gélules

Chaque gélule contient 80 mg de selpercatinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Retsevmo 40 mg, gélules

Gélule grise opaque, 6 x 18 mm (taille 2), avec les mentions « Lilly », « 3977 » et « 40 mg » imprimées à l'encre noire.

Retsevmo 80 mg, gélules

Gélule bleue opaque, 8 x 22 mm (taille 0), avec les mentions « Lilly », « 2980 » et « 80 mg » imprimées à l'encre noire.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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*.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

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

### Test de détection du gène RET

La présence d'une fusion (CBNPC et cancer non-médullaire de la thyroïde) ou d'une mutation (CMT) du gène *RET* doit être confirmée par un test validé avant l'instauration du traitement par Retsevmo.

### Posologie

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

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

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

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

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

### *Adaptations posologiques*

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction de la dose. Les modifications de dose de Retsevmo sont résumées dans les Tableaux 1 et 2.

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

<b>Modification de la dose</b>	<b>Adultes et adolescents <math>\geq</math> 50 kg</b>	<b>Adultes et adolescents <math>&lt;</math> 50 kg</b>
<b>Dose initiale</b>	160 mg par voie orale deux fois par jour	120 mg par voie orale deux fois par jour
<b>Première réduction de dose</b>	120 mg par voie orale deux fois par jour	80 mg par voie orale deux fois par jour
<b>Deuxième réduction de dose</b>	80 mg par voie orale deux fois par jour	40 mg par voie orale deux fois par jour
<b>Troisième réduction de dose</b>	40 mg par voie orale deux fois par jour	Non applicable

**Tableau 2 : Modifications de dose recommandées en cas d'effets indésirables**

<b>Effet indésirable (EI)</b>		<b>Modification de dose</b>
Élévation du taux des transaminases ALAT ou ASAT	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre le traitement jusqu'au retour à la valeur initiale (voir rubriques 4.4 et 4.8). Reprendre le traitement à une dose réduite de 2 niveaux.</li><li>• Si, après au moins 2 semaines, le selpercatinib est toléré sans réapparition de l'élévation du taux des ALAT ou des ASAT, augmenter la dose de 1 niveau.</li><li>• Si le selpercatinib est toléré sans réapparition pendant au moins 4 semaines, reprendre à la posologie précédant l'apparition de l'élévation du taux des ASAT ou des ALAT de grade 3 ou 4.</li><li>• Arrêter définitivement le selpercatinib en cas de réapparition d'une élévation du taux des ALAT ou des ASAT de grade 3 ou 4 malgré les modifications de dose.</li></ul>
Hypersensibilité	Tous grades	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre le traitement jusqu'à disparition de la toxicité et débiter un traitement par corticostéroïdes à la dose de 1 mg/kg (voir rubriques 4.4 et 4.8). Reprendre le traitement par selpercatinib à une dose de 40 mg deux fois par jour tout en continuant le traitement par corticostéroïdes. Arrêter le selpercatinib en cas de réapparition de l'hypersensibilité.</li><li>• Si, après au moins 7 jours, le selpercatinib est toléré sans réapparition de l'hypersensibilité, augmenter progressivement la dose de selpercatinib d'1 niveau chaque semaine jusqu'à atteindre la dose prise avant l'apparition de l'hypersensibilité. Diminuer progressivement la dose de corticostéroïdes lorsque le selpercatinib a été toléré pendant au moins 7 jours à la dose définitive.</li></ul>

Allongement de l'intervalle QT	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement en cas d'intervalles QTcF &gt; 500 ms jusqu'au retour à une valeur de QTcF &lt; 470 ms ou à la valeur initiale (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Reprendre le traitement par le selpercatinib au niveau de dose inférieur suivant.</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter définitivement le selpercatinib si l'allongement de l'intervalle QT n'est toujours pas contrôlé après deux diminutions de dose ou si le patient présente des signes ou des symptômes d'arythmie grave.</li> </ul>
Hypertension artérielle	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La pression artérielle du patient doit être contrôlée avant le début du traitement.</li> <li>• Le traitement par selpercatinib doit être interrompu en cas d'hypertension cliniquement significative, jusqu'à son contrôle par un traitement antihypertenseur. Reprendre le traitement par selpercatinib au palier de dose inférieur si cela est indiqué cliniquement (voir rubriques 4.4 et 4.8).</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le selpercatinib doit être arrêté définitivement en cas d'absence de contrôle de l'hypertension cliniquement significative.</li> </ul>
Événements hémorragiques	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par selpercatinib doit être interrompu jusqu'au retour à l'état initial.</li> <li>• Arrêter le traitement par selpercatinib en cas d'événements hémorragiques sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.</li> </ul>
Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par selpercatinib jusqu'au retour à l'état initial.</li> <li>• Reprendre le traitement à une dose réduite.</li> <li>• Arrêter le traitement par selpercatinib en cas de réapparition de la PID/pneumopathie inflammatoire.</li> </ul>
	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêter le traitement par selpercatinib.</li> </ul>
Autres effets indésirables	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement par selpercatinib doit être interrompu jusqu'au retour à l'état initial.</li> <li>• Arrêter le traitement par selpercatinib en cas d'événements sévères ou mettant en jeu le pronostic vital.</li> </ul>

## Populations particulières

### *Sujets âgés*

Aucune adaptation de la posologie n'est requise en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée en termes d'effets indésirables apparus sous traitement ni en termes d'efficacité du selpercatinib entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Les données disponibles sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus.

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Population pédiatrique*

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

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

Retsevmo peut être utilisé dans le traitement des patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène RET à partir de l'âge de 12 ans (voir rubrique 5.1). Les données disponibles chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans qui présentent un CMT avec mutation du gène RET sont très limitées. La posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel des patients (voir rubrique 4.2). Sur la base des résultats d'une étude préclinique (voir rubrique 5.3), une surveillance des cartilages de croissance non soudés doit être effectuée chez les patients adolescents. Une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé en fonction de la sévérité de toute anomalie du cartilage de croissance et sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque.

## Mode d'administration

Retsevmo doit être administré par voie orale.

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

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

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

Retsevmo doit être administré 2 heures avant ou 10 heures après la prise d'antagonistes du récepteur H<sub>2</sub> (voir rubrique 4.5).

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie inflammatoire

Des cas de PID/pneumopathie inflammatoire sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par le selpercatinib (voir rubrique 4.8). La survenue de symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID/pneumopathie inflammatoire chez les patients doit être surveillée. Le traitement par le selpercatinib doit être interrompu et les patients doivent être rapidement examinés à la recherche d'une PID s'ils présentent des symptômes respiratoires aigus ou une aggravation des symptômes respiratoires évocateurs d'une PID (par exemple, dyspnée, toux et fièvre), et doivent être traités de façon médicalement appropriée. En fonction de la sévérité de la PID/pneumopathie inflammatoire, le traitement par selpercatinib doit être interrompu, poursuivi à dose réduite ou définitivement arrêté (voir rubrique 4.2).

##### Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT)

Une élévation du taux d'ALAT et d'ASAT de grade  $\geq 3$  a été rapportée chez des patients traités par le selpercatinib (voir rubrique 4.8). Une surveillance des taux d'ALAT et d'ASAT doit être réalisée avant initiation du traitement puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement, tous les mois pendant les 3 mois de traitement suivants et si cliniquement indiqué. En fonction de la sévérité de l'élévation des taux d'ALAT ou d'ASAT, il peut être nécessaire de modifier la posologie de selpercatinib (voir rubrique 4.2).

##### Hypertension artérielle

Une hypertension artérielle a été rapportée chez des patients traités par le selpercatinib (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être contrôlée avant de débiter le traitement par le selpercatinib, surveillée pendant le traitement et une prise en charge adaptée par un traitement antihypertenseur devra être mise en place si nécessaire. En fonction de la sévérité de l'élévation de la pression artérielle, il peut être nécessaire de modifier la dose de selpercatinib (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.

##### Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez des patients traités par le selpercatinib (voir rubrique 5.1). Le selpercatinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des pathologies telles que le syndrome du QT long congénital ou acquis, ou d'autres pathologies qui prédisposent aux arythmies.

Avant de débiter le traitement par selpercatinib, les patients doivent présenter une valeur de l'intervalle QTcF  $\leq 470$  ms et un bilan des électrolytes sériques dans les normes. Une surveillance de l'électrocardiogramme et un dosage des électrolytes sériques doivent être réalisés 1 semaine après le début du traitement par le selpercatinib, puis au moins une fois par mois pendant les 6 premiers mois et si cliniquement indiqué. La fréquence de la surveillance doit être adaptée en fonction de facteurs de risque incluant la diarrhée, les vomissements et/ou les nausées. Avant de débiter le traitement par selpercatinib et en cours de traitement, il conviendra de corriger toute hypokaliémie, hypomagnésémie ou hypocalcémie. La surveillance de l'intervalle QT par des ECG devra être plus fréquente chez les patients traités concomitamment par des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT.

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

##### Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez des patients traités par le selpercatinib (voir rubrique 4.8). Il est recommandé d'effectuer chez tous les patients des analyses biologiques pour évaluer la fonction thyroïdienne avant le début du traitement.

Les patients présentant une hypothyroïdie préexistante doivent être traités conformément à la pratique médicale courante avant le début du traitement par le selpercatinib. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes et symptômes de dysfonctionnement thyroïdien pendant le traitement par le selpercatinib. La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement tout au long du traitement par le selpercatinib. Les patients qui développent un dysfonctionnement thyroïdien doivent être traités conformément à la pratique médicale courante, cependant des patients pourraient avoir une réponse insuffisante à la substitution par la lévothyroxine (T4) car le selpercatinib peut inhiber la conversion de la lévothyroxine en liothyronine (T3) et une supplémentation en liothyronine pourrait être nécessaire (voir rubrique 4.5).

#### Inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité du selpercatinib (voir rubrique 4.5).

#### Femmes en âge de procréer/Contraception féminine et masculine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après la dernière dose de selpercatinib. Les hommes ayant pour partenaires des femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après la dernière dose de selpercatinib (voir rubrique 4.6).

#### Fertilité

Compte tenu des résultats de sécurité précliniques, Retsevmo pourrait affecter la fertilité masculine et féminine (voir rubriques 4.6 et 5.3). Avant initiation du traitement, une préservation de la fertilité doit être conseillée aux hommes et aux femmes.

#### Hypersensibilité

Une hypersensibilité a été rapportée chez des patients traités par le selpercatinib, majoritairement chez des patients présentant un CBNPC préalablement traités par immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 (voir rubrique 4.8). Les signes et symptômes d'hypersensibilité ont inclus fièvre, éruption cutanée et arthralgies ou myalgies, accompagnés d'une diminution du nombre de plaquettes ou d'une élévation du taux des aminotransférases.

En cas d'hypersensibilité, interrompre le traitement par le selpercatinib et débiter un traitement par corticostéroïdes. En fonction de la sévérité de la réaction d'hypersensibilité, il peut être nécessaire de modifier la dose de selpercatinib (voir rubrique 4.2). Le traitement par corticostéroïdes doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient atteigne la dose cible, puis une diminution progressive de cette corticothérapie sera réalisée. Le traitement par selpercatinib doit être arrêté définitivement en cas de récurrence de l'hypersensibilité.

#### Hémorragies

Des événements hémorragiques graves, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par selpercatinib (voir rubrique 4.8).

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).

#### Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Des cas de SLT ont été observés chez des patients traités par selpercatinib. Les facteurs de risque du SLT incluent une forte masse tumorale, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et des urines acides. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée et être traités selon les recommandations cliniques. Une prophylaxie appropriée comprenant une hydratation doit être envisagée.



## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du selpercatinib

Le selpercatinib est métabolisé par le CYP3A4. Les médicaments susceptibles d'avoir une influence sur l'activité de l'enzyme CYP3A4 peuvent donc altérer la pharmacocinétique du selpercatinib.

Le selpercatinib est un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) *in vitro*, cependant ces transporteurs ne semblent pas limiter l'absorption orale du selpercatinib, puisque sa biodisponibilité orale est de 73 % et que l'exposition n'a été augmentée que de façon minimale par la co-administration de l'inhibiteur de la P-gp rifampicine (augmentation d'environ 6,5 % et 19 % respectivement de l'ASC<sub>0-24</sub> et de la C<sub>max</sub> du selpercatinib).

#### *Agents susceptibles d'accroître les concentrations plasmatiques du selpercatinib*

La co-administration d'une dose unique de 160 mg de selpercatinib avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du selpercatinib respectivement de 30 % et de 130 %, comparativement au selpercatinib administré seul. Si des inhibiteurs puissants du CYP3A et/ou de la P-gp, doivent être administrés, incluant (liste non exhaustive) le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir, le saquinavir, la téliithromycine, le posaconazole et la néfazodone, la dose de selpercatinib doit être réduite (voir rubrique 4.2).

#### *Agents susceptibles de réduire les concentrations plasmatiques du selpercatinib*

La co-administration de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 87 % et 70 % respectivement de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du selpercatinib, par rapport au selpercatinib administré seul. En conséquence, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, incluant (liste non exhaustive) la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), doit être évitée.

### Effets du selpercatinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments (augmentation de la concentration plasmatique)

#### *Substrats sensibles du CYP2C8*

Le selpercatinib a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du répaglinide (un substrat du CYP2C8) respectivement d'environ 91 % et 188 %. En conséquence, la co-administration avec des substrats sensibles du CYP2C8 (par exemple odiaquine, cérivastatine, enzalutamide, paclitaxel, répaglinide, torasémide, sorafénib, rosiglitazone, buprénorphine, sélexipag, dasabuvir et montélukast) doit être évitée.

#### *Substrats sensibles du CYP3A4*

Le selpercatinib a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du midazolam (un substrat du CYP3A4) respectivement d'environ 39 % et 54 %. En conséquence, une utilisation concomitante avec des substrats sensibles du CYP3A4 (par exemple alfentanil, avanafil, buspirone, conivaptan, darifénacine, darunavir, ébastine, lomitapide, lovastatine, midazolam, naloxéol, nisoldipine, saquinavir, simvastatine, tipranavir, triazolam, vardénafil) doit être évitée.

### Co-administration avec des médicaments qui affectent le pH gastrique

La solubilité du selpercatinib dépend du pH : elle diminue lorsque le pH augmente. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur la pharmacocinétique du selpercatinib co-administré avec plusieurs doses quotidiennes de ranitidine (antagoniste du récepteur H<sub>2</sub>) administrées 2 heures après la dose de selpercatinib.

### Co-administration avec des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons

La co-administration avec plusieurs doses quotidiennes d'oméprazole (un inhibiteur de la pompe à protons) a diminué l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub> du selpercatinib lorsqu'il était administré sans nourriture.

La co-administration avec plusieurs doses quotidiennes d'oméprazole n'a pas modifié significativement l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub> de Retsevmo lorsqu'il était administré avec de la nourriture.

#### Co-administration avec des médicaments substrats de transporteurs

Le selpercatinib inhibe le transporteur rénal multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). Des interactions *in vivo* du selpercatinib avec des substrats cliniquement pertinents de MATE1, comme la créatinine, pourraient se produire (voir rubrique 5.2).

Le selpercatinib est un inhibiteur *in vitro* de la P-gp et de la BCRP. *In vivo*, le selpercatinib a augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC du dabigatran, un substrat de la P-gp, de 43 % et 38 %, respectivement. Par conséquent, il convient d'être prudent lors de la prise d'un substrat sensible de la P-gp (par exemple fexofénadine, dabigatran étexilate, colchicine, saxagliptine), et en particulier ceux dont l'index thérapeutique est étroit (par exemple, digoxine) (voir rubrique 5.2).

#### Médicaments susceptibles d'être moins efficaces lorsqu'ils sont administrés avec le selpercatinib

Le selpercatinib pourrait inhiber la D2 déiodinase et ainsi diminuer la conversion de la lévothyroxine (T4) en liothyronine (T3). Les patients pourraient donc avoir une réponse insuffisante à la substitution par la lévothyroxine et une supplémentation par la liothyronine pourrait être nécessaire (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/Contraception féminine et masculine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après la dernière dose de selpercatinib. Les hommes ayant pour partenaires des femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après la dernière dose de selpercatinib.

#### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du selpercatinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Retsevmo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode efficace de contraception. Retsevmo ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels encourus par le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si le selpercatinib est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par Retsevmo et pendant au moins une semaine après la prise de la dernière dose.

#### Fertilité

Aucune donnée sur l'effet du selpercatinib sur la fertilité humaine n'est disponible. Compte tenu des résultats issus des études menées chez l'animal, Retsevmo pourrait affecter la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3). Avant initiation du traitement, une préservation de la fertilité doit être conseillée aux hommes et aux femmes.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Retsevmo peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence s'impose lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, puisque les patients sont susceptibles de présenter une fatigue ou des sensations vertigineuses au cours du traitement par Retsevmo (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) graves les plus fréquents sont douleur abdominale (2,5 %), hypersensibilité (2,0 %), diarrhée (1,9 %), élévation des ALAT (1,5 %) et des ASAT (1,5 %).

L'arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable est survenu chez 8,0 % des patients, indépendamment de la relation au traitement. Les EI ayant mené à un arrêt définitif (2 patients ou plus) comprenaient : élévation des ALAT (0,6 %), fatigue (0,6 %), élévation des ASAT (0,5 %), hypersensibilité (0,3 %) et thrombocytopénie (0,3 %).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les EI rapportés chez les patients traités par selpercatinib sont présentés dans le Tableau 3.

Les EI sont répertoriés selon la classification MedDRA par classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies par la convention suivante : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

La durée médiane de traitement par selpercatinib a été de 21,3 mois.

**Tableau 3 : Effets indésirables chez les patients traités par selpercatinib en monothérapie (LIBRETTO-001 ; N=796)**

Classe de système d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence Tous grades	Fréquence Grades $\geq 3$
Affections du système immunitaire <sup>a</sup>	Hypersensibilité <sup>c</sup>	Fréquent	Fréquent*
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie	Très fréquent	Peu fréquent*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent	Peu fréquent*
Affections du système nerveux	Céphalée <sup>d</sup>	Très fréquent	Fréquent*
	Sensation vertigineuse <sup>e</sup>	Très fréquent	Peu fréquent*
Affections cardiaques	Allongement du QT à l'électrocardiogramme <sup>f</sup>	Très fréquent	Fréquent*
Affections vasculaires	Hémorragie <sup>n</sup>	Très fréquent	Fréquent
	Hypertension artérielle <sup>g</sup>	Très fréquent	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire <sup>o</sup>	Fréquent	Peu fréquent

Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale <sup>h</sup>	Très fréquent	Fréquent*
	Diarrhée <sup>i</sup>	Très fréquent	Fréquent*
	Nausée	Très fréquent	Fréquent*
	Vomissement	Très fréquent	Fréquent*
	Constipation	Très fréquent	Peu fréquent*
	Sécheresse buccale <sup>j</sup>	Très fréquent	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée <sup>k</sup>	Très fréquent	Peu fréquent*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Très fréquent	Peu fréquent*
	Fatigue <sup>l</sup>	Très fréquent	Fréquent*
	Œdème <sup>m</sup>	Très fréquent	Peu fréquent*
Investigations <sup>b</sup>	Élévation de l'ASAT	Très fréquent	Très fréquent
	Élévation de l'ALAT	Très fréquent	Très fréquent
	Diminution du nombre de plaquettes	Très fréquent	Fréquent
	Diminution du nombre de lymphocytes	Très fréquent	Très fréquent
	Diminution du magnésium	Très fréquent	Peu fréquent
	Augmentation de la créatinine	Très fréquent	Fréquent

\* Inclut uniquement des effets indésirables de grade 3.

<sup>a</sup> Les réactions d'hypersensibilité ont été caractérisées par une éruption maculo-papuleuse souvent précédée de fièvre avec des arthralgies/myalgies associées pendant le premier cycle de traitement du patient (généralement entre les jours 7-21).

<sup>b</sup> D'après les résultats d'analyses biologiques. Le pourcentage est calculé sur la base d'un dénominateur défini comme le nombre de patients pour lesquels des valeurs à l'inclusion et au moins une valeur après l'inclusion étaient présentes, c'est-à-dire : 765 pour la diminution du nombre de lymphocytes, 787 pour la diminution du taux de magnésium et 791 pour les autres valeurs.

<sup>c</sup> Hypersensibilité inclut hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité.

<sup>d</sup> Céphalée inclut céphalée, céphalée sinusale et céphalée de tension.

<sup>e</sup> Sensation vertigineuse inclut sensation vertigineuse, vertige, prodrome de syncope et sensation vertigineuse posturale.

<sup>f</sup> Allongement du QT à l'électrocardiogramme inclut allongement du QT à l'électrocardiogramme et intervalle QT anormal sur électrocardiogramme.

<sup>g</sup> Hypertension artérielle inclut hypertension et augmentation de la tension artérielle.

<sup>h</sup> Douleur abdominale inclut douleur abdominale, douleur abdominale haute, inconfort abdominal, douleur abdominale basse et douleur gastrointestinale.

<sup>i</sup> Diarrhée inclut diarrhée, incontinence anale, défécation urgente, selles fréquentes et hypermotilité gastrointestinale.

<sup>j</sup> Sécheresse buccale inclut sécheresse buccale et sécheresse des muqueuses.

<sup>k</sup> Éruption cutanée inclut éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, éruption érythémateuse, éruption maculaire, prurit, éruption papuleuse, éruption morbilliforme.

<sup>l</sup> Fatigue inclut fatigue, asthénie et malaise.

<sup>m</sup> Œdème inclut œdème périphérique, œdème du visage, œdème périorbitaire, gonflement du visage, gonflement périphérique, œdème localisé, œdème des paupières, gonflement des yeux, lymphœdème, œdème orbitaire, œdème des yeux, œdème, gonflement, œdème scrotal et gonflement scrotal.

<sup>n</sup> Hémorragie inclut épistaxis, hématurie, contusion, hémoptysie, hémorragie rectale, hématochézie, ecchymose, pétéchie, hémorragie vaginale, présence de sang dans l'urine, hémorragie gastrique, hématome traumatique, hémorragie cérébrale, saignement gingival, hémorragie buccale, purpura, vésicule sanguine, hémorragie intracrânienne, hématome spontané, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie sous-durale, hématome de la paroi abdominale, hémorragie anale, angine bulleuse hémorragique, hémorragie conjonctivale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie intestinale diverticulaire, hémorragie oculaire, hémorragie gastrointestinale, hématomèse, hémorragie, hémorragie sous-cutanée, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémorragie hémorroïdale, hématome hépatique, hémorragie hépatique, hémorragie intra-abdominale, hémorragie laryngée, hémorragie gastrointestinale basse, méléna, sang occulte positif, hématome pelvien, hématome périorbitaire, hémorragie périorbitaire, hémorragie pharyngée, hémorragie post-intervention, hémorragie post-ménopausique, contusion pulmonaire, hémorragie rétinienne,

- hématome rétropéritonéal, hémorragie sclérale, hémorragie cutanée, hémorragie gastrointestinale haute, hémorragie utérine et hématome au site de ponction vasculaire.
- Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire inclut pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, alvéolite, bronchiolite et poumon radique.

### 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 grades et 9,3 % de 3 grades. 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*

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

Dans l'étude clinique LIBRETTO-001, 24,7 % (197/796) des patients traités par selpercatinib ont été préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1. L'hypersensibilité est survenue chez un total de 5,9 % (47/796) des patients traités par selpercatinib, y compris une hypersensibilité de grade 3 chez 1,9 % (15/796) des patients.

Sur les 47 patients ayant développé une hypersensibilité, 55,3 % (26/47) avaient un CBNPC et avaient été préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1.

Une hypersensibilité de grade 3 est survenue chez 3,6 % (7/197) des patients traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 antérieure.

Le délai médian de survenue a été de 1,9 semaine (intervalle : 0,7 à 112,1 semaines) : 1,7 semaine chez les patients préalablement traités par une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 et 4,4 semaines chez les patients naïfs d'immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1.

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

#### *Hémorragies*

Des événements hémorragiques de grade  $\geq 3$  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).

#### Autres informations concernant les populations particulières

##### *Population pédiatrique*

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

##### *Sujets âgés*

Parmi les patients traités par le selpercatinib, 24,4 % avaient entre 65 et 74 ans, 8,3 % avaient entre 75 et 84 ans et 1,0 % avaient 85 ans ou plus. La fréquence des événements indésirables graves a été plus élevée chez les patients  $\geq 65$ -74 ans (51,5 %), 75-84 ans (56,1 %) et  $\geq 85$  ans (100,0 %) que chez les patients  $< 65$  ans (39,4 %).

La fréquence des EI ayant conduit à un arrêt du selpercatinib a été plus élevée chez les patients  $\geq 65$ -74 ans (7,2 %), 75-84 ans (18,2 %) et  $\geq 85$  ans (25,0 %) que chez les patients  $< 65$  ans (6,8 %).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Les symptômes d'un surdosage n'ont pas été établis. En cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique doit être mis en place.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, Code ATC: L01EX22

#### Mécanisme d'action

Le selpercatinib est un inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase *RET* (*rearranged during transfection*, réarrangé pendant la transfection). Le selpercatinib a inhibé le RET de type sauvage et plusieurs isoformes mutées du RET ainsi que le VEGFR1 et le VEGFR3, avec des valeurs de CI50 comprises entre 0,92 nM et 67,8 nM. Dans d'autres tests enzymatiques, le selpercatinib a aussi inhibé le FGFR 1, 2 et 3 à des concentrations plus élevées toujours cliniquement atteignables.

Dans un test de liaison à une concentration de 1  $\mu$ M de selpercatinib, une activité significative de liaison antagoniste ( $> 50$  %) a été observée pour le transporteur de la 5-HT (sérotonine) (activité

antagoniste de 70,2 %) et le récepteur adrénergique  $\alpha 2C$  (activité antagoniste de 51,7 %). La concentration de 1  $\mu M$  est environ 7 fois supérieure à la concentration plasmatique non liée maximale à la dose efficace de selpercatinib.

Certaines mutations ponctuelles de RET ou réarrangements chromosomiques impliquant des fusions *in-frame* de RET avec divers partenaires peuvent engendrer des protéines de fusion de RET chimériques activées constitutivement qui peuvent agir comme des facteurs oncogéniques en favorisant la prolifération de lignées cellulaires tumorales. Dans des modèles de tumeur *in vitro* et *in vivo*, une activité anti-tumorale du selpercatinib a été démontrée dans des cellules présentant une activation constitutive de la protéine RET résultant de fusions et de mutations génétiques, incluant CCDC6-RET, KIF5B-RET, RET V804M et RET M918T. De plus, le selpercatinib a présenté une activité anti-tumorale chez des souris auxquelles une tumeur positive pour la fusion de RET dérivée de patients avait été implantée par voie transcrânienne.

### Propriétés pharmacodynamiques

#### *Électrophysiologie cardiaque*

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT avec contrôle positif chez 32 sujets sains, aucune modification importante (c'est-à-dire, > 20 ms) de l'intervalle QTcF n'a été détectée à des concentrations de selpercatinib similaires à celles observées avec un schéma posologique thérapeutique. Une analyse exposition/réponse a indiqué que des concentrations supra-thérapeutiques pourraient entraîner un allongement du QTc > 20 ms.

Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez des patients traités par le selpercatinib. Une interruption du traitement ou une modification de la dose pourraient donc être nécessaires chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Retsevmo a été évaluée dans une étude clinique de phase I/II, multicentrique, ouverte, à bras unique, menée chez des patients adultes atteints de CBNPC ou de cancer de la thyroïde avancés présentant une fusion du gène RET ainsi que chez des patients adultes et adolescents atteints de CMT avec mutation du gène RET : l'étude clinique LIBRETTO-001. Cette étude clinique comprenait deux phases : phase I (escalade de dose) et phase II (expansion de dose). L'objectif principal de la phase I était de déterminer la dose recommandée de selpercatinib pour la phase II. L'objectif principal de la phase II était d'évaluer l'activité anti-tumorale du selpercatinib en déterminant le taux de réponse global (ORR), évalué par un comité de revue indépendant (CRI). Des patients présentant une maladie mesurable ou non mesurable, selon les critères RECIST 1.1, avec preuve d'une altération du gène RET dans la tumeur et n'ayant pas répondu ou s'étant avérés intolérants au traitement standard ont été inclus. Cette étude a exclu les patients qui présentaient une localisation symptomatique du SNC (tumeur primitive, métastase, méningite carcinomateuse ou compression médullaire), ceux qui présentaient un antécédent d'infarctus du myocarde, une valeur de l'intervalle QTcF > 470 msec, une pathologie cardiovasculaire active cliniquement significative et ceux qui ne présentaient pas une altération (fusion ou mutation) du gène RET. Par contre, les patients présentant des métastases du SNC stables ont été inclus.

Les patients de la phase II de l'étude ont reçu Retsevmo 160 mg deux fois par jour par voie orale jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable ou progression de la maladie. L'identification d'une altération du gène RET a été déterminée de manière prospective dans des laboratoires locaux utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS), la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ou l'hybridation par fluorescence *in situ* (FISH). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse global (ORR, *overall response rate*), évalué par un comité de revue indépendant (CRI) en aveugle, selon les critères RECIST v1.1. Les critères secondaires d'évaluation incluaient la durée de la réponse (DOR, *duration of response*), la survie sans progression (PFS, *progression free survival*) et la survie globale (OS, *overall survival*).

#### CBNPC présentant une fusion du gène RET et naïf de traitement

Parmi les 356 patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET inclus dans l'étude LIBRETTO-001, 69 étaient naïfs de traitement. L'âge médian était de 63 ans (intervalle : 23 à 92 ans) ;

62,3 % étaient des femmes ; 69,6 % étaient caucasiens ; 18,8 % étaient asiatiques ; 5,8 % étaient noirs et 69,6 % sans antécédent tabagique. A l'inclusion, la plupart des patients (98,6 %) présentaient une maladie métastatique et 23,2 % présentaient des métastases du SNC, selon l'évaluation par l'investigateur. L'indice de performance ECOG rapporté était de 0-1 (94,2 %) ou de 2 (5,8 %). Le partenaire de fusion le plus fréquent était KIF5B (69,6 %), suivi de CCDC6 (14,5 %) puis de NCOA4 (1,4 %). Les résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET et naïfs de traitement sont résumés dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Réponse objective et durée de la réponse**

	<b>Patients éligibles pour l'analyse de l'efficacité Évaluation par le CRI</b>
n	69
<b>Réponse objective (CR + PR)</b>	
% (IC à 95 %)	84,1 (73,3 ; 91,8)
Réponse complète n (%)	4 (5,8)
Réponse partielle n (%)	54 (78,3)
<b>Durée de la réponse (mois)*</b>	
Médiane, (IC à 95 %)	20,21 (13,0 ; NE)
<b>Taux (%) de patients avec une durée de réponse</b>	
≥ 6 mois (IC à 95 %)	87,7 (75,9 ; 93,9)
≥ 12 mois (IC à 95 %)	66,1 (51,6 ; 77,3)

NE = non évaluable

\*La durée médiane de suivi a été de 20,27 mois (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile : 12,9 ; 26,7)

A la date du : 15 juin 2021

*CBNPC présentant une fusion du gène RET précédemment traité*

Au total, 247 patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine. L'âge médian était de 61 ans (intervalle : 23 à 81 ans) ; 56,7 % étaient des femmes ; 43,7 % étaient caucasiens ; 47,8 % étaient asiatiques ; 4,9 % étaient noirs et 66,8 % sans antécédent tabagique. A l'inclusion, la plupart des patients (97,2 %) présentaient une maladie métastatique et 31,2 % présentaient des métastases du SNC, selon l'évaluation par l'investigateur. L'indice de performance ECOG rapporté était de 0-1 (97,2 %) ou de 2 (2,8 %). Le partenaire de fusion le plus fréquent était KIF5B (61,9 %), suivi de CCDC6 (21,5 %) puis de NCOA4 (2,0 %). Le nombre médian de traitements systémiques antérieurs était de 2 (intervalle 1–15) et 43,3 % (n = 107/247) avaient reçu au moins 3 lignes de traitements systémiques antérieurs. Les traitements antérieurs incluaient une immunothérapie par anti-PD-1/PD-L1 (58,3 %), un inhibiteur multikinase (MKI) (34,4 %) et des taxanes (34,8 %) ; 39,3 % étaient traités par un autre traitement systémique. Les résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un CBNPC présentant une fusion du gène RET précédemment traité sont résumés dans le Tableau 5.



**Tableau 5 : Réponse objective et durée de la réponse**

	<b>Patients éligibles pour l'analyse de l'efficacité</b> <b>Évaluation par le CRI</b>
n	247
<b>Réponse objective (CR + PR)</b>	
% (IC à 95 %)	61,1 (54,7 ; 67,2)
Réponse complète n (%)	18 (7,3)
Réponse partielle n (%)	133 (53,8)
<b>Durée de la réponse (mois)*</b>	
Médiane (IC à 95 %)	28,58 (20,4 ; NE)
<b>Taux (%) de patients avec une durée de réponse</b>	
≥ 6 mois (IC à 95 %)	86,9 (80,3 ; 91,5)
≥ 12 mois (IC à 95 %)	73,1 (64,9 ; 79,7)

NE = non évaluable

\*La durée médiane du suivi a été de 21,19 mois (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile : 16,6 ; 26,0).

A la date du : 15 juin 2021

#### *Réponse sur les métastases et lésions cérébrales*

Le taux de réponse global (ORR) au niveau du SNC évalué par le CRI était de 84,6 % (22/26 ; IC à 95 % : 65,1 ; 95,6) chez 26 patients présentant une maladie mesurable. Une RC a été observée chez 7 patients (26,9 %) et une RP chez 15 patients (57,7 %). La durée de la réponse (DOR) médiane au niveau du SNC était de 9,36 mois (IC à 95 % : 7,4 ; 15,3).

#### *Cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène RET précédemment traité*

Parmi les patients atteints d'un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène *RET* prétraité par un traitement systémique autre que l'iode radioactif et inclus dans l'étude clinique LIBRETTO-001, 22 patients ont pu être suivis pendant au moins 6 mois et ont été jugés éligibles pour l'évaluation de l'efficacité. L'analyse principale de l'efficacité s'est appuyée sur les 19 premiers patients sur 22 inclus consécutivement. A l'inclusion dans l'étude LIBRETTO-001, les données démographiques et les caractéristiques de cette population étaient : âge médian de 54 ans (intervalle : 25 à 88 ans) ; 47,4% d'hommes ; 73,7 % de caucasiens ; 10,5 % d'asiatiques ; 5,3 % de noirs et 5,3 % d'hispaniques/latino-américains. L'indice de performance ECOG rapporté était de 0-1 (89,5 %) ou de 2 (10,5 %). 100 % présentaient une maladie métastatique. Les patients avaient reçu un nombre médian de 4 lignes de traitements systémiques antérieurs (intervalle : 1-7). Les traitements antérieurs incluaient l'iode radioactif (84,2 %), MKI (78,9 %). 42,1% des patients avaient reçu un autre traitement systémique. Sur le plan histologique, 13 patients présentaient un cancer papillaire, 3 un cancer faiblement différencié, 2 un cancer anaplasique et 1 un cancer à cellules de Hurthle. Le partenaire de fusion le plus fréquent était CCDC6 (47,4 %) suivi de NCOA4 (31,6 %).

Les résultats d'efficacité pour un cancer de la thyroïde présentant une fusion du gène *RET* précédemment traité sont résumés dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Réponse objective et durée de la réponse**

	<b>Ensemble d'analyse principal Évaluation par le CRI</b>	<b>Patients éligibles pour l'analyse de l'efficacité Évaluation par le CRI</b>
n	19	22
<b>Réponse objective (CR + PR)</b>		
% (IC à 95 %)	78,9 (54,4 ; 93,9)	77,3 (54,6 ; 92,2)
Réponse complète n (%)	2 (10,5)	2 (9,1)
Réponse partielle n (%)	13 (68,4)	15 (68,2)
<b>Durée de la réponse (mois)*</b>		
Médiane (IC à 95 %)	18,4 (7,6 ; NE)	18,4 (10,1 ; NE)

NE = non évaluable

\*La durée médiane du suivi a été de 20,27 mois (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile : 12,9 ; 25,4) pour les 19 premiers patients et de 20,27 mois (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile : 12,6 ; 25,4) pour les 22 patients évaluable pour l'efficacité.

*Cancer médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET et naïf de traitement par vandétanib et cabozantinib*

Parmi les 319 patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* inclus dans l'étude LIBRETTO-001, 142 étaient naïfs de traitement par cabozantinib et vandétanib. Parmi ces patients, 115 étaient naïfs de traitement et 27 avaient déjà reçu un autre traitement systémique. Parmi les patients naïfs de traitement par cabozantinib et vandétanib, l'âge médian était de 57 ans (intervalle : 15 à 87 ans). Deux patients (1,4 %) avaient moins de 18 ans ; 58,5 % étaient des hommes ; 86,6 % étaient caucasiens ; 5,6 % étaient asiatiques ; 1,4 % étaient noirs et 4,9 % étaient hispaniques/latino-américains. La plupart des patients (97,9 %) présentaient une maladie métastatique à l'inclusion. L'indice de performance ECOG rapporté était de 0-1 (95,8 %) ou de 2 (4,2 %). La mutation la plus fréquente était M918T (60 %), suivie de mutations extracellulaires de la cystéine (23,2 %). Les résultats d'efficacité pour les patients atteints d'un CMT avec mutation du gène *RET* et naïfs de traitement par cabozantinib et vandétanib sont résumés dans le Tableau 7.

**Tableau 7 Réponse objective et durée de la réponse**

	<b>Patients éligibles pour l'analyse de l'efficacité Évaluation par le CRI</b>
n	142
<b>Réponse objective (CR + PR)</b>	
% (IC à 95 %)	81,0 (73,6 ; 87,1)
Réponse complète n (%)	22 (15,5)
Réponse partielle n (%)	93 (65,5)
<b>Durée de la réponse (mois)*</b>	
Médiane, (IC à 95 %)	NE (NE ; NE)
<b>Taux (%) de patients avec une durée de réponse</b>	
12 mois (IC à 95 %)	91,9 (85,0 ; 95,7)
24 mois (IC à 95 %)	83,7 (73,0 ; 90,4)

NE = non évaluable

\*La durée médiane de suivi a été de 20,3 mois (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile : 14,2, 25,8).

A la date du : 15 juin 2021

*Cancer médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET précédemment traité*

Parmi les patients atteints d'un CMT présentant une mutation du gène *RET* inclus dans l'étude clinique LIBRETTO-001, 151 avaient déjà été traités par cabozantinib et/ou vandétanib et ont été jugés éligibles pour l'évaluation de l'efficacité. L'âge médian était de 58 ans (intervalle : 17 à 90 ans), 1 patient (0,7 %) avait moins de 18 ans, 63,6 % étaient des hommes, 90,1% étaient caucasiens, 1,3 % étaient asiatiques, 1,3 % étaient noirs et 6,6 % étaient hispaniques/latino-américains.

L'indice de performance ECOG rapporté était de 0-1 (92,7 %) ou de 2 (7,3 %). 98,0 % des patients présentaient une maladie métastatique. La mutation la plus fréquente était M918T (65,6 %), suivie de mutations extracellulaires de la cystéine (15,6 %). Tous les patients (n = 151) avaient reçu un traitement systémique antérieur, avec un nombre médian de 2 lignes de traitements systémiques antérieurs et 27,8 % (n = 42) avaient reçu 3 lignes ou plus de traitements. Les résultats d'efficacité pour un CMT avec mutation du gène RET précédemment traité sont résumés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Réponse objective et durée de la réponse**

		<b>Patients éligibles pour l'analyse de l'efficacité</b> <b>Évaluation par le CRI</b>
n		151
<b>Réponse objective (CR + PR)</b>		
% (IC à 95 %)		73,5 (65,7 ; 80,4)
Réponse complète n (%)		14 (9,3)
Réponse partielle n (%)		97 (64,2)
<b>Durée de la réponse (mois)*</b>		
Médiane (IC à 95 %)		NE (27,2 ; NE)
<b>Taux (%) de patients avec une durée de réponse</b>		
12 mois (IC à 95 %)		82,8 (74,1 ; 88,8)
24 mois (IC à 95 %)		64,5 (52,9 ; 73,9)

NE = non évaluable

\*La durée médiane du suivi a été de 22,93 mois (25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> percentile : 17,5 ; 29,4).

A la date du : 15 juin 2021

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le selpercatinib chez les patients âgés de 6 mois ou moins dans les tumeurs solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le selpercatinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour des tumeurs solides récidivantes/réfractaires, y compris des tumeurs solides présentant une fusion du gène RET, le cancer médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, et d'autres tumeurs avec altération/activation du gène RET (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### Autorisation de mise sur le marché conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique du selpercatinib a été évaluée chez des patients présentant des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques ayant reçu 160 mg deux fois par jour, sauf indication contraire. L'ASC et la C<sub>max</sub> du selpercatinib à l'état d'équilibre ont augmenté de manière linéaire à supra-proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses de 20 mg une fois par jour à 240 mg deux fois par jour.

L'état d'équilibre a été atteint en 7 jours environ et le ratio d'accumulation médian après administration de 160 mg deux fois par jour était de 3,4 fois. La  $C_{\max}$  moyenne du selpercatinib à l'état d'équilibre [coefficient de variation (CV %)] était de 2 980 ng/mL (53 %) et l' $ASC_{0-24\text{ h}}$  était de 51 600 ng\*h/mL (58 %).

Des études *in vivo* indiquent que le selpercatinib est un inhibiteur faible de la P-gp.

Des études *in vitro* indiquent que le selpercatinib n'inhibe pas ou n'induit pas le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 ni le CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Des études *in vitro* indiquent que le selpercatinib inhibe MATE1 et la BCRP, mais qu'il n'inhibe pas OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BSEP et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes. Le selpercatinib peut augmenter la créatinine sérique par diminution de la sécrétion tubulaire rénale de la créatinine via l'inhibition de MATE1.

### Absorption

Après administration par voie orale de 160 mg, Retsevmo a été absorbé rapidement avec un  $T_{\max}$  d'environ 2 heures. La moyenne géométrique de la biodisponibilité orale absolue était de 73,2 % (intervalle : 60,2-81,5 %).

### *Effet de la nourriture*

Comparativement à l' $ASC$  et à la  $C_{\max}$  du selpercatinib à jeun, l' $ASC$  du selpercatinib a été augmentée de 9 % et la  $C_{\max}$  a été réduite de 14 % après administration orale d'une dose unique de 160 mg à des sujets sains ayant pris un repas riche en lipides. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement pertinentes. Par conséquent, le selpercatinib peut être pris avec ou sans nourriture.

### Distribution

Le volume moyen (CV %) de distribution ( $V_{ss}/F$ ) du selpercatinib, estimé par analyse pharmacocinétique de population, est de 191 L (69 %) après administration orale de selpercatinib chez des patients adultes. Le selpercatinib est lié à 96 % aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* et la liaison est indépendante de la concentration. Le ratio de concentration sang/plasma est de 0,7.

### Biotransformation

Le selpercatinib est métabolisé principalement par le CYP3A4. Après administration orale d'une dose unique radiomarquée au [ $^{14}\text{C}$ ] de 160 mg de selpercatinib à des sujets sains, le selpercatinib intact constituait 86 % des composants radioactifs mesurés dans le plasma.

### Élimination

La clairance (CL/F) moyenne (CV %) du selpercatinib est de 6,0 L/h (49 %) et la demi-vie est de 22 heures après administration orale de selpercatinib chez les patients adultes. Après administration orale d'une dose unique radiomarquée au [ $^{14}\text{C}$ ] de 160 mg de selpercatinib à des sujets sains, 69 % (14 % intacte) de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les fèces et 24 % (11,5 % intacte) dans l'urine.

### Populations particulières

#### *Age, sexe et masse corporelle*

L'âge (intervalle : 15 à 90 ans) ou le sexe n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de Retsevmo. Les patients pesant < 50 kg doivent commencer le traitement par Retsevmo à une dose de 120 mg deux fois par jour tandis que les patients  $\geq$  50 kg doivent commencer le traitement par Retsevmo à une dose de 160 mg deux fois par jour.

### *Insuffisance hépatique*

L'ASC<sub>0-∞</sub> du selpercatinib a augmenté de 7 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et de 32 % chez les patients atteints d'insuffisance modérée selon la classification de Child-Pugh. Ainsi, l'exposition au selpercatinib (ASC) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée (classes A et B de Child-Pugh) est comparable à celle observée chez les sujets sains lors de l'administration d'une dose de 160 mg.

L'ASC<sub>0-∞</sub> du selpercatinib a augmenté de 77 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi du selpercatinib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère sont limitées. C'est pourquoi, il est recommandé de modifier la dose des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (rubrique 4.2).

### *Insuffisance rénale*

Dans une étude de pharmacologie clinique utilisant une dose unique de 160 mg de selpercatinib, l'exposition (ASC) n'a pas changé chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min) et les patients sous dialyse n'ont pas été étudiés.

### *Population pédiatrique*

D'après des données limitées de pharmacocinétiques, la C<sub>max</sub> et l'ASC ont été similaires chez les patients adolescents âgés de 12 à 18 ans et chez les adultes.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Des études de doses répétées ont été menées chez des rats juvéniles, adolescents / adultes et des mini-porcs adolescents / adultes afin de caractériser la toxicité. Les organes cibles de toxicité communs au rat et au mini-porc sont le système hématopoïétique, les tissus lymphoïdes, la langue, le pancréas, le tractus gastro-intestinal, le cartilage de croissance et les tissus reproductifs mâles. De manière générale, les toxicités affectant ces organes étaient réversibles, à l'exception de la toxicité testiculaire chez les animaux juvéniles, adolescents / adultes, et des modifications du cartilage de croissance chez les rats juvéniles. Une toxicité réversible a été observée pour les ovaires chez le mini-porc uniquement. A des doses élevées, la toxicité gastro-intestinale a causé une morbidité chez le mini-porc à des expositions qui étaient généralement inférieures aux expositions déterminées chez l'homme à la dose recommandée. Dans une étude chez le mini-porc, les femelles ont présenté une légère augmentation réversible de l'allongement du QTc d'environ 12 % par rapport aux contrôles et de 7 % par rapport aux valeurs avant administration. Les organes cibles de toxicité observés uniquement chez le rat sont les incisives, le foie, le vagin, les poumons, la glande de Brunner et une minéralisation de plusieurs tissus associée à une hyperphosphatémie. Les toxicités survenant uniquement chez le rat sont réversibles pour tous les organes atteints.

### Toxicité juvénile

Une exposition au selpercatinib environ 0,5 à 2 fois supérieure à l'exposition chez l'homme adulte a entraîné une mortalité chez les rats âgés de moins de 21 jours. Une exposition comparable a été tolérée chez les rats âgés de 21 jours et plus.

Des rats juvéniles, adolescents / adultes et des mini-porcs adolescents / adultes avec des cartilages de croissance non soudés et ayant reçu du selpercatinib ont présenté des modifications microscopiques d'hypertrophie, d'hyperplasie, et de dysplasie du cartilage de croissance (physe). Chez les rats juvéniles, la dysplasie au niveau du cartilage de croissance était irréversible et associée à une diminution de la longueur du fémur et à des réductions de la densité minérale osseuse. Des modifications du squelette ont été observées à des niveaux d'exposition équivalents à ceux observés chez des patients adultes prenant la dose recommandée de 160 mg deux fois par jour.

Les rats mâles juvéniles à qui l'on a administré du selpercatinib et que l'on a laissé atteindre l'âge de la reproduction après l'arrêt de l'administration, ont présenté une diminution des performances de reproduction lorsqu'ils ont été accouplés avec des rates non traitées.

Une diminution des indices de fertilité et de copulation, une augmentation des pertes avant et après implantation et une diminution du nombre d'embryons viables, ont été observées à une exposition environ 3,4 fois supérieure à l'exposition efficace chez les adultes.

### Génotoxicité

Le selpercatinib n'est pas génotoxique à des doses thérapeutiques. Dans le test du micronoyau *in vivo* chez des rats, le selpercatinib a été positif à des concentrations supérieures à 7 fois la  $C_{max}$  à la dose humaine de 160 mg deux fois par jour. Dans le test du micronoyau *in vitro* sur lymphocytes du sang périphérique humain, une réponse équivoque a été observée à une concentration correspondant à environ 485 fois la  $C_{max}$  à la dose humaine.

### *Mutagenèse*

Le selpercatinib n'a pas entraîné de mutation dans le test de mutagénicité bactérienne.

### Carcinogénèse

Aucune étude à long terme visant à évaluer le potentiel carcinogénique du selpercatinib n'a été réalisée.

### Embryotoxicité/téatogénicité

Compte tenu des données issues des études de la reproduction chez l'animal et de ses mécanismes d'action, le selpercatinib peut être nocif pour le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte. L'administration de selpercatinib à des rates gravides pendant l'organogénèse, à des expositions maternelles approximativement égales à celles observées à la dose humaine recommandée de 160 mg deux fois par jour, a provoqué une létalité embryonnaire et des malformations.

### Toxicité sur la reproduction

Les résultats d'études menées chez des rats et des mini-porcs semblent indiquer que le selpercatinib pourrait perturber la fertilité des mâles et des femelles.

Dans une étude de la fertilité menée chez des rats mâles, une déplétion dose-dépendante en cellules germinales et une rétention des spermatozoïdes ont été observées à des niveaux d'exposition subcliniques sur la base de l'ASC (0,2 fois l'exposition clinique à la dose humaine recommandée). Ces effets ont été associés à une réduction du poids des organes, à une diminution de la motilité des spermatozoïdes et à une augmentation des spermatozoïdes anormaux lorsque l'exposition correspond à environ deux fois l'exposition clinique à la dose humaine recommandée d'après l'ASC. Les observations microscopiques dans l'étude de la fertilité chez les rats mâles correspondaient aux effets observés lors des études de doses répétées chez les rats et les mini-porcs, dans lesquelles une dégénérescence testiculaire dose-dépendante et irréversible avait été associée à une diminution du nombre de spermatozoïdes dans la lumière de l'épididyme à des niveaux d'exposition subcliniques d'après l'ASC (0,1 à 0,4 fois l'exposition clinique à la dose humaine recommandée).

Dans l'étude de fertilité et celle sur le développement embryonnaire précoce chez des rates, une diminution du nombre de cycles œstraux et une embryolétalité ont été observées à des niveaux d'exposition approximativement égaux à l'exposition clinique à la dose recommandée pour l'homme, d'après l'ASC. Dans des études de doses répétées chez des rats, une mucification vaginale réversible avec kératinisation de cellules individuelles et altération des cycles œstraux a été notée à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents d'après l'ASC. Chez les mini-porcs, une diminution des corps jaunes et/ou des kystes du corps jaunes a été observée à des niveaux d'exposition subclinique d'après l'ASC (0,07 fois à 0,3 fois l'exposition clinique à la dose humaine recommandée).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Silice colloïdale anhydre

#### Enveloppe de la gélule

*Retsevmo 40 mg, gélules*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer (E172)

*Retsevmo 80 mg, gélules*

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)  
Bleu brillant FCF (E133)

#### Composition de l'encre noire des gélules

Gomme laque  
Éthanol (96 %)  
Alcool isopropylique  
Butanol  
Propylène glycol  
Eau purifiée  
Ammoniaque concentrée  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

#### Flacon en plastique

Chaque boîte contient 1 flacon en HDPE avec un bouchon vissé en plastique.

*Retsevmo 40 mg, gélules*

Retsevmo 40 mg, gélules, est fourni en flacon en HDPE contenant 60 gélules.

*Retsevmo 80 mg, gélules*

Retsevmo 80 mg, gélules, est fourni en flacon en HDPE contenant 60 gélules ou en flacon en HDPE contenant 120 gélules.

### Conditionnement en plaquette thermoformée

#### *Retsevmo 40 mg, gélules*

Fourni en plaquettes thermoformées PCTFE/PVC scellées avec une feuille d'aluminium dans un étui, dans des boîtes de 14, 42, 56 ou 168 gélules.

#### *Retsevmo 80 mg, gélules*

Fourni en plaquettes thermoformées PCTFE/PVC scellées avec une feuille d'aluminium dans un étui, dans des boîtes de 14, 28, 56 ou 112 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528BJ Utrecht  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/001  
EU/1/20/1527/002  
EU/1/20/1527/003  
EU/1/20/1527/004  
EU/1/20/1527/005  
EU/1/20/1527/006  
EU/1/20/1527/007  
EU/1/20/1527/008  
EU/1/20/1527/009  
EU/1/20/1527/010  
EU/1/20/1527/011

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 février 2021  
Date du dernier renouvellement : 09 décembre 2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly, S.A.  
Avda. de la Industria, 30  
28108 Alcobendas, Madrid  
Espagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

## **E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» ayant été accordée, et conformément à l'article 14-bis, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

<b>Description</b>	<b>Date</b>
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 le selpercatinib à un traitement à base de platine et de pémétréxed avec ou sans pembrolizumab chez les patients atteints de CBNPC non-épidermoïde présentant une fusion du gène RET localement avancé ou métastatique. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	31 décembre 2024
Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi du selpercatinib dans le traitement de patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde présentant une mutation du gène RET, le titulaire de l'AMM devra soumettre le rapport d'étude clinique de l'étude de phase III J2G-MC-JZJB (LIBRETTO-531) comparant le selpercatinib au traitement par cabozantinib ou vandétanib, selon le choix du médecin, chez des patients atteints de CMT progressif, avancé, naïf pour les inhibiteurs de kinase, avec mutation du gène RET. Le rapport d'étude clinique devra être soumis avant le	30 septembre 2025

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**FLACON EN PLASTIQUE - BOÎTES DE GÉLULES À 40 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 40 mg, gélules  
selpercatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque gélule contient 40 mg de selpercatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON EN PLASTIQUE - ÉTIQUETTE POUR LES GÉLULES À 40 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 40 mg, gélules  
selpercatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque gélule contient 40 mg de selpercatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Si l'opercule est endommagé, ne pas utiliser.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer de façon appropriée les produits non utilisés.



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Logo Lilly

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE - BOÎTES DE GÉLULES À 40 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 40 mg, gélules  
selpercatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque gélule contient 40 mg de selpercatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules  
42 gélules  
56 gélules  
168 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/004 (14 gélules)  
EU/1/20/1527/005 (42 gélules)  
EU/1/20/1527/006 (56 gélules)  
EU/1/20/1527/007 (168 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Retsevmo 40 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSUDÉS**

**CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE – ÉTUI À PLAQUETTE  
THERMOFORMÉE POUR LES GÉLULES À 40 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 40 mg, gélules  
selpercatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

matin

soir

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE –PLAQUETTE THERMOFORMÉE À UTILISER À L'INTÉRIEUR DES ÉTUIS À PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR LES GÉLULES À 40 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 40 mg  
selpercatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**FLACON EN PLASTIQUE – BOÎTES DE GÉLULES À 80 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 80 mg, gélules  
selpercatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque gélule contient 80 mg de selpercatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/002 (60 gélules)

EU/1/20/1527/003 (120 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Retsevmo 80 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON EN PLASTIQUE - ÉTIQUETTE POUR LES GÉLULES À 80 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 80 mg, gélules  
selpercatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque gélule contient 80 mg de selpercatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 gélules  
120 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Si l'opercule est endommagé, ne pas utiliser.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Logo Lilly

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/002 (60 gélules)

EU/1/20/1527/003 (120 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE - BOÎTES DE GÉLULES À 80 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 80 mg, gélules  
selpercatinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque gélule contient 80 mg de selpercatinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules  
28 gélules  
56 gélules  
112 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Éliminer de façon appropriée les produits non utilisés.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Pays-Bas.

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/20/1527/008 (14 gélules)  
EU/1/20/1527/009 (28 gélules)  
EU/1/20/1527/010 (56 gélules)  
EU/1/20/1527/011 (112 gélules)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Retsevmo 80 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOUSODÉS**

**CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE – ÉTUI À PLAQUETTE  
THERMOFORMÉE POUR LES GÉLULES À 80 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 80 mg, gélules  
selpercatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

matin

soir

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**CONDITIONNEMENT EN PLAQUETTE THERMOFORMÉE –PLAQUETTE THERMOFORMÉE À UTILISER À L'INTÉRIEUR DES ÉTUIS À PLAQUETTE THERMOFORMÉE POUR LES GÉLULES À 80 MG**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Retsevmo 80 mg  
selpercatinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lilly

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice: Information du patient

**Retsevmo 40 mg, gélules**

**Retsevmo 80 mg, gélules**

selpercatinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Cette notice a été rédigée en partant du principe que c'est la personne qui prend le médicament qui la lit. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, merci de remplacer « vous » par « votre enfant » partout.

### Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Retsevmo et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Retsevmo
3. Comment prendre Retsevmo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Retsevmo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### 1. Qu'est-ce que Retsevmo et dans quels cas est-il utilisé

Retsevmo est un médicament anticancéreux contenant la substance active selpercatinib.

Il est utilisé pour traiter l'un des cancers suivants, causés par certaines modifications anormales du gène RET, qui se sont propagés et/ou qui ne peuvent pas être retirés par chirurgie :

- Un type de cancer du poumon appelé cancer bronchique non à petites cellules, chez l'adulte qui n'a pas été précédemment traité par un médicament inhibiteur de *RET*.
- Le cancer de la thyroïde (tous types) chez l'adulte si les traitements antérieurs n'ont pas permis de contrôler votre cancer.
- Un type rare de cancer de la thyroïde, appelé cancer médullaire de la thyroïde, chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

Votre médecin fera un test pour vérifier si votre cancer présente une modification du gène RET pour s'assurer que Retsevmo est adapté à votre cas.

### Comment agit Retsevmo

Chez les patients dont le cancer comporte une altération du gène RET, la modification de ce gène entraîne la fabrication par votre corps d'une protéine RET anormale, qui peut conduire à une croissance incontrôlée des cellules et du cancer. Retsevmo bloque l'action de la protéine RET anormale et peut ainsi ralentir ou arrêter la croissance du cancer. Il pourrait aussi aider à réduire le volume de la tumeur.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de Retsevmo ou si vous souhaitez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, demandez à votre médecin.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Retsevmo**

### **Ne prenez jamais Retsevmo**

- si vous êtes allergique au selpercatinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Retsevmo si :

- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires autres que le cancer du poumon.
- vous avez une pression artérielle élevée.
- vous avez ou avez eu des troubles du rythme cardiaque appelés « allongement de l'intervalle QT » après avoir passé un électrocardiogramme (ECG).
- vous avez des problèmes de thyroïde ou de taux d'hormones thyroïdiennes.
- Retsevmo peut affecter la fertilité féminine et masculine, ce qui peut affecter votre capacité à avoir des enfants. Parlez-en avec votre médecin si cela vous inquiète
- vous avez un antécédent récent d'hémorragie importante.

Retsevmo peut provoquer des réactions allergiques comme de la fièvre, une éruption cutanée et des douleurs. Si vous présentez une de ces réactions, adressez-vous à votre médecin. Après avoir vérifié vos symptômes, votre médecin pourra vous demander de prendre des corticoïdes jusqu'à ce que vos symptômes diminuent.

Une destruction rapide des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale, SLT) peut se produire pendant que vous prenez Retsevmo. Cela peut provoquer des battements cardiaques irréguliers, une insuffisance rénale ou des résultats d'examens sanguins anormaux. Adressez-vous à votre médecin si vous avez des antécédents de problèmes rénaux ou une pression artérielle basse, car cela peut augmenter les risques associés au SLT.

Voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels? » et adressez-vous à votre médecin si vous présentez des symptômes.

### **Ce que votre médecin va vérifier avant et pendant votre traitement**

- Retsevmo peut provoquer une inflammation sévère des poumons, pouvant menacer le pronostic vital ou conduire au décès. Votre médecin vous surveillera avant et pendant le traitement par Retsevmo pour détecter tout symptôme. Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez des symptômes de problèmes pulmonaires, notamment un essoufflement, une toux et une augmentation de la température.
- Retsevmo peut affecter votre pression artérielle. Votre pression artérielle sera contrôlée avant de débuter le traitement et pendant le traitement par Retsevmo.
- Retsevmo peut affecter le fonctionnement de votre foie. Prévenez immédiatement votre médecin si des symptômes de problèmes de foie apparaissent, incluant : jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux), perte d'appétit, nausées ou vomissements, ou douleur en haut à droite au niveau de l'estomac.
- Retsevmo peut provoquer des anomalies à l'ECG. Un ECG sera réalisé avant et pendant votre traitement par Retsevmo. Si vous avez des évanouissements, prévenez votre médecin car cela peut être un symptôme d'anomalie à l'ECG.
- Retsevmo peut altérer le fonctionnement de votre thyroïde. Votre médecin surveillera votre fonction thyroïdienne avant et pendant le traitement par Retsevmo.
- Vous aurez des examens sanguins réguliers avant et pendant le traitement par Retsevmo pour vérifier votre fonction hépatique et vos électrolytes (tels que le sodium, le potassium, le magnésium et le calcium) dans votre sang.



- Si vous avez entre 12 et 18 ans, votre médecin doit surveiller votre croissance pendant le traitement.

### **Enfants et adolescents**

Retsevmo ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans pour un cancer du poumon ou de la thyroïde autre que le cancer médullaire de la thyroïde.

L'indication dans le cancer médullaire de la thyroïde ne concerne pas les enfants de moins de 12 ans.

### **Autres médicaments et Retsevmo**

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment utilisé ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, avant de prendre Retsevmo, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez les médicaments suivants :

- médicaments qui peuvent augmenter la concentration de Retsevmo dans le sang :
  - o Clarithromycine (utilisée pour traiter des infections bactériennes)
  - o Itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole (utilisés pour traiter des infections fongiques)
  - o Atazanavir, ritonavir, cobicistat (utilisés pour traiter les infections par le VIH/le SIDA)
- médicaments qui peuvent réduire l'efficacité de Retsevmo :
  - o Carbamazépine (utilisée pour traiter l'épilepsie, les névralgies, les troubles bipolaires)
  - o Rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose (TB) et d'autres infections)
  - o Millepertuis (produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère et l'anxiété)
  - o Oméprazole, lansoprazole ou autres inhibiteurs de la pompe à protons utilisés pour traiter les brûlures d'estomac, les ulcères et le reflux acide. Si vous prenez l'un de ces médicaments, prenez Retsevmo avec un repas complet
  - o Ranitidine, famotidine ou autres anti-H2 utilisés pour traiter les ulcères et le reflux acide. Si vous prenez l'un de ces médicaments, vous devez le prendre 2 heures après Retsevmo
- médicaments dont la concentration dans le sang pourrait être augmentée par Retsevmo :
  - o Répaglinide (utilisé pour traiter le diabète de type 2 et maîtriser le taux de sucre dans le sang)
  - o Dasabuvir (utilisé pour traiter l'hépatite C)
  - o Sélexipag (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)
  - o Digoxine (utilisée pour traiter les troubles cardiaques)
  - o Lovastatine et simvastatine (utilisées pour traiter l'hypercholestérolémie)
  - o Dabigatran (utilisé pour prévenir et traiter les caillots sanguins)
- médicaments qui peuvent être moins efficaces lorsqu'ils sont pris avec Retsevmo :
  - o Lévothyroxine (utilisé pour traiter l'hypothyroïdie)

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

#### Grossesse

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas utiliser Retsevmo pendant la grossesse, car les effets de Retsevmo sur le fœtus ne sont pas connus.

#### Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant toute la durée du traitement et pendant au moins une semaine après la dernière prise de Retsevmo, car ce médicament pourrait être nocif pour un bébé allaité. On ne sait pas si Retsevmo passe dans le lait maternel.

### Contraception

Il est recommandé aux femmes d'éviter de débiter une grossesse et aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par Retsevmo, parce que ce médicament pourrait être nocif pour le bébé. Si vous êtes une femme en âge de procréer ou un homme susceptible de concevoir un enfant, vous devez utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et la poursuivre pendant au moins une semaine après l'arrêt du traitement par Retsevmo.

### Fertilité

Retsevmo peut affecter votre capacité d'avoir des enfants. Avant de commencer le traitement, demandez conseil à votre médecin sur la préservation de la fertilité.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous devez être particulièrement prudent(e) lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines car vous pourriez vous sentir fatigué(e) ou être sujet à des sensations vertigineuses pendant que vous prenez Retsevmo.

## **3. Comment prendre Retsevmo**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien à la dose qui vous a été prescrite. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

### **A quelle dose ?**

Votre médecin prescrira la bonne dose pour vous. La dose maximale recommandée est la suivante :

- Poids corporel inférieur à 50 kg : 120 mg deux fois par jour.
- Poids corporel supérieur ou égal à 50 kg : 160 mg deux fois par jour.

Retsevmo se prend deux fois par jour, approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin et le soir.

Si vous ressentez certains effets indésirables pendant que vous prenez Retsevmo, votre médecin peut diminuer votre dose ou interrompre le traitement, de façon temporaire ou définitive.

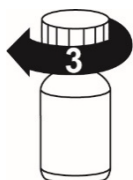
Vous pouvez prendre les gélules avec ou sans nourriture. Avalez la gélule entière avec un verre d'eau. Vous ne devez ni mâcher, ni écraser, ni ouvrir la gélule avant de l'avaler.

Retsevmo est disponible en plaquettes thermoformées et en flacons. Le flacon est protégé par un bouchon en plastique vissé :

Pour ouvrir le flacon, enfoncez le bouchon en plastique vissé tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, comme montré sur la figure.



Pour refermer le flacon, tournez le bouchon dans le sens des aiguilles d'une montre.



**Si vous avez pris plus de Retsevmo que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris trop de gélules, ou si une autre personne a pris votre médicament, contactez un médecin ou un hôpital pour connaître la conduite à tenir. Un traitement médical peut être nécessaire.

**Si vous oubliez de prendre Retsevmo**

Si vous vomissez après avoir pris la dose ou si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre ou que vous avez vomi.

**Si vous arrêtez de prendre Retsevmo**

N'interrompez pas le traitement par Retsevmo sauf si votre médecin ne vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez immédiatement votre médecin dans les cas suivants :

- Problèmes pulmonaires ou respiratoires autres que le cancer du poumon avec des symptômes tels que essoufflement, toux, et augmentation de la température (pouvant affecter plus d'1 personne sur 100)
- Problèmes de foie (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10 et pouvant être associés à des anomalies dans les analyses de sang comme une augmentation des enzymes hépatiques) incluant : coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse), urine de couleur foncée, perte d'appétit, nausées ou vomissements, ou douleur en haut à droite au niveau de l'estomac
- Réaction allergique qui se manifeste typiquement par de la fièvre et une douleur musculaire et articulaire suivie d'une éruption cutanée (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Pression artérielle élevée (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)
- Saignements avec des symptômes tel que crachat de sang en toussant

Veillez contacter votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas d'apparition des effets indésirables suivants :

### **Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)**

- Bouche sèche,
- Diarrhée,
- Fatigue,
- Constipation,
- Maux de tête,
- Nausées (mal au cœur), douleur dans le ventre, vomissements,
- Perte d'appétit,
- Rétention de fluide qui peut provoquer un gonflement des mains ou des chevilles (œdème),
- Augmentation des taux sanguins de créatinine dans les examens, qui peut indiquer que les reins ne fonctionnent pas correctement (troubles rénaux),
- ECG anormal,
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines, qui peut entraîner des hémorragies et des hématomes,
- Symptômes hémorragiques,
- Fièvre ou température élevée,
- Eruption cutanée,
- Sensations vertigineuses,
- Diminution du nombre de globules blancs,
- Taux sanguin de magnésium bas.
- Baisse de l'activité de la thyroïde.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Retsevmo**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon ou sur l'étui de la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'opercule est endommagé ou présente des signes de dégradation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Retsevmo

La substance active est selpercatinib. Chaque gélule contient 40 mg ou 80 mg de selpercatinib.

Les autres composants sont :

- Contenu de la gélule : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline
- Enveloppe de la gélule de 40 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer (E172).
- Enveloppe de la gélule de 80 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171) et bleu brillant FCF (E133).
- Encre noire : Gomme laque, éthanol (96 %), alcool isopropylique, butanol, propylène glycol, eau purifiée, ammoniac (concentrée), hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir

### Comment se présente Retsevmo et contenu de l'emballage extérieur

Retsevmo 40 mg est fourni sous forme de gélule en gélatine opaque grise portant les inscriptions « Lilly », « 3977 » et « 40 mg » en noir.

Retsevmo 80 mg est fourni sous forme de gélule en gélatine bleue opaque portant les inscriptions « Lilly », « 2980 » et « 80 mg » en noir.

Retsevmo est disponible en flacon blanc opaque fermé par un bouchon vissé en plastique, contenant 60 gélules de 40 mg et 60 ou 120 gélules de 80 mg. Chaque emballage contient un flacon.

Retsevmo est disponible sous plaquette thermoformée en conditionnements de 14, 42, 56 ou 168 gélules de 40 mg et de 14, 28, 56 ou 112 gélules de 80 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Pays-Bas.

### Fabricant

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

#### **Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **Annexe IV**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

### **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR pour le selpercatinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hypothyroïdie issues de la littérature, des essais cliniques (y compris des données de laboratoire suggérant l'apparition d'anomalies thyroïdiennes pendant l'utilisation du selpercatinib réversibles à l'arrêt de celui-ci), les notifications spontanées, y compris dans certains cas une relation temporelle étroite, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le selpercatinib et l'hypothyroïdie constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du selpercatinib devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

### **Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au selpercatinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) contenant du selpercatinib est inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.