

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 décembre 2014

COMETRIQ 20 mg, gélule - plaquette

Boîte de 21 gélules (CIP 34009 279 453 0 4)

COMETRIQ 20 mg, gélule - plaquette

Boîte de 84 gélules (CIP 34009 279 454 7 2)

COMETRIQ 20 mg, gélule – COMETRIQ 80 mg, gélule – plaquette

Boîte de 7 gélules de 20 mg + 7 gélules de 80 mg (CIP 34009 279 455 3 3)

COMETRIQ 20 mg, gélule – COMETRIQ 80 mg, gélule – plaquette

Boîte de 21 gélules de 20 mg + 7 gélules de 80 mg (CIP 34009 279 457 6 2)

COMETRIQ 20 mg, gélule – COMETRIQ 80 mg, gélule – plaquette

Boîte de 28 gélules de 20 mg + 28 gélules de 80 mg (CIP 34009 279 458 2 3)

COMETRIQ 20 mg, gélule – COMETRIQ 80 mg, gélule – plaquette

Boîte de 84 gélules de 20 mg + 28 gélules de 80 mg (CIP 34009 279 459 9 1)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

DCI	Cabozantinib
Code ATC (2013)	L01XE (code précis non encore attribué mais faisant partie des inhibiteurs de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« COMETRIQ est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte. Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (voir RCP). »

SMR	Important
ASMR	Comme CAPRELSA, COMETRIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte.
Place dans la stratégie thérapeutique	COMETRIQ (cabozantinib) se situe aujourd'hui comme une alternative au vandétanib (CAPRELSA) dans le traitement de première intention des patients atteints de CMT avancé ou métastatique et progressif.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	21/03/2014 (procédure centralisée) 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.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XE	Inhibiteur de protéine tyrosine kinase
	L01XE ?	non encore attribué

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités COMETRIQ 20 mg et 80 mg, gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le cabozantinib a été évalué quant à son activité inhibitrice contre une série de récepteur des thyrosines kinases notamment les MET (récepteurs du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique), les RET (récepteurs réarrangés au cours d'une transfection) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« COMETRIQ est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte.

Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (voir informations importantes à la rubrique 4.4 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de COMETRIQ est de 140 mg une fois par jour, prise sous la forme d'une gélule orange de 80 mg et de trois gélules grises de 20 mg. Le traitement sera poursuivi aussi longtemps qu'il existe un bénéfice pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité que le patient ne puisse tolérer.

Compte-tenu de la toxicité du cabozantinib, une surveillance rapprochée des patients traités doit être mise en place au cours des huit premières semaines de traitement afin de pouvoir procéder si nécessaire, aux adaptations de la posologie (voir rubrique 4.4).

Une interruption temporaire de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être justifiées en fonction de l'évaluation individuelle de la tolérance

En cas de toxicité de grade 3 ou d'une toxicité de grade 2 que le patient ne peut tolérer, évaluée selon les Critères de Terminologie Standards pour les Evénements Indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events) la dose quotidienne de 140 mg sera réduite à 100 mg par jour prise sous la forme d'une gélule orange de 80 mg et d'une gélule grise de 20 mg et, ensuite, à 60 mg par jour, sous forme de trois gélules grises de 20 mg.

Des réductions de la dose sont recommandées pour des événements qui, s'ils persistent, pourraient devenir graves ou mal tolérés.

Les événements indésirables peuvent survenir de façon précoce (hypocalcémie, hypokaliémie, thrombocytopenie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES), affections gastro-intestinales (GI), (douleurs abdominales ou buccales, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée, vomissements) ou retardée (fistule gastro-intestinale). La survenue retardée des événements indésirables est probablement en relation avec une accumulation de cabozantinib. Il est donc indispensable de mettre en place une surveillance rapprochée des patients traités, au cours des huit premières semaines de traitement.

- cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre la dose omise si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Au stade localisé, le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En postopératoire, le dosage de calcitonine basal permet d'affirmer si l'ablation a été complète ou non. Une reprise chirurgicale peut être envisagée en cas de maladie résiduelle locorégionale mais pas en présence de métastases à distance.

En cas de métastases multiples identifiables ou devant une élévation de la calcitonine indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire sans masse tumorale identifiable, les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative. La chimiothérapie n'a pas, à ce jour, fait la preuve de son efficacité, avec un taux de réponse objective de 20% environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie globale. La radiothérapie cervico-médiastinale a été proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve évidente de son efficacité.

Depuis 2012, un inhibiteur de tyrosine kinase, le vandétanib a eu l'AMM (avis de la CT du 20 juin 2012) suite à la démonstration par rapport au placebo d'un gain en termes de survie sans progression et de taux de réponse sans toutefois d'impact démontré sur la survie globale. Son indication est limitée au CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

Le développement de COMETRIQ a eu lieu parallèlement à celui de CAPRELSA.

La mutation du récepteur RET de la tyrosine kinase est l'événement oncogénique retrouvé dans la majorité des cas de CMT. L'analyse du gène RET doit être systématiquement proposée. Cette analyse de mutation réarrangée permettra de prendre en compte l'éventualité d'un bénéfice plus faible lorsque celle-ci est négative ou non connue avant toute décision de mise au traitement d'un patient répondant à l'indication.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il existe un comparateur cliniquement pertinent : le vandétanib (CAPRELSA). Le développement de cette spécialité a eu lieu parallèlement à celui de COMETRIQ.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
CAPRELSA (vandétanib) AstraZeneca	Oui	<p>« Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.</p> <p>Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (voir informations importantes aux rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »</p>	20/06/2012	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- d'un allongement de la survie sans progression par rapport au placebo mais sans impact démontré sur la survie globale,- d'une absence d'alternative thérapeutique validée,- mais considérant la fréquence significative des événements indésirables, en particulier celle des allongements du QTc, <p>la Commission de la Transparence attribue à CAPRELSA une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.</p>

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Le vandétanib (CAPRELSA) est le comparateur cliniquement pertinent du cabozantinib (COMETRIQ).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Belgique	Evaluation en cours	Indications de l'AMM
Finlande		
Italie		
Pays-Bas	Oui (juillet 2014)	
Suède	Evaluation en cours	
Royaume-Uni	Oui (mai 2014)	
Allemagne	Oui (août 2014)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les résultats de l'étude pivot XL184-301 (Elisei 2013)¹ analysée ci-après.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude XL184-301

Etude de phase III, randomisée (2 :1), en double aveugle versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de COMETRIQ (cabozantinib) à la posologie de 140 mg par jour chez des patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde, localement avancé non opérable ou métastatique.

Critère de jugement principal : survie sans progression, définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue d'une progression objective de la maladie selon les critères mRECIST ou d'un décès du patient quelle qu'en soit la cause. L'évolution de la maladie a été déterminée par des évaluations radiologiques confirmées en aveugle par un comité indépendant d'imagerie.

Les objectifs secondaires de cette étude comprenaient des évaluations de la survie globale, des taux de la réponse tumorale objective selon les critères RECIST² modifiés, les réponses biochimiques incluant les changements de taux sériques de calcitonine (CTN) et d'ACE (antigène carcinoembryonnaire)³, ainsi que le possible lien entre le statut mutationnel du gène *RET* et l'efficacité du cabozantinib.

Cette étude visait également à étudier la tolérance du cabozantinib.

¹ Le premier patient a été inclus en septembre 2008 et le dernier patient en février 2011.

² Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en :

RC : réponse complète (disparition des lésions cibles),

RP : réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre),

progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre),
stabilisation.

³ RBC : réponse biochimique complète (normalisation complète du taux de CTN ou d'ACE confirmée 4 semaines après)

RBP : réponse biochimique partielle (diminution du taux de CTN ou d'ACE > 50% par rapport à la valeur initiale confirmée 4 semaines après)

Parmi les critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans
- diagnostic histologique confirmé du CMT non opérable, localement avancé ou métastatique, et d'une maladie mesurable ou non mesurable selon le critère mRECIST.
- indice de performance ECOG ≤ 2 (patient ambulatoire et autonome)
- maladie progressive documentée : progression confirmée à l'imagerie (tomographie informatisée, IRM, scanner ou radio) selon les critères mRECIST par comparaison à un résultat précédent par imagerie réalisé dans les 14 mois précédents. Avant l'amendement n°2 au protocole cette progression devait être confirmée par un radiologue d'un comité indépendant (IRC) puis après l'amendement n°2 ces progressions ont pu être confirmées par l'investigateur selon les mêmes critères.
- résolution (Grade ≤ 1) des événements indésirables cliniquement significatifs (selon l'échelle CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) survenus après un traitement préalable par d'autres agents antinéoplasiques ou médicaments expérimentaux en amont de la randomisation.
- nombre absolu de neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, hémoglobine ≥ 9 g/dL, bilirubine $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ (non applicable aux patients atteints du syndrome de Gilbert), concentration sérique de créatinine $\leq 1,5$ mg/dL et ALT et AST $\leq 2,5 \times \text{LSN}$.
- contraception efficace et autorisées durant l'étude et les 3 mois suivant l'arrêt des traitements chez les patients sexuellement actifs (à l'exception des femmes non aptes à procréer et des hommes stériles).
- absence d'autre diagnostic de malignité (excepté cancer cutané non mélanomateux, carcinome in situ du col de l'utérus ou malignité diagnostiquée au moins 2 ans au préalable) et pas d'indice de malignité (excepté cancer cutané non mélanomateux ou carcinome in situ du col de l'utérus)

Parmi les critères de non-inclusion :

- traitement anti-tumoral systémique au cours des 4 semaines précédant la randomisation (6 semaines pour les nitrosourées ou la mitomycine C)
- irradiation de plus de 25 % de la moelle osseuse
- traitement avec d'autres médicaments expérimentaux durant les 4 semaines précédant la randomisation
- traitement par cabozantinib
- métastases cérébrales ou compression de la moelle épinière, sauf si la radiothérapie a été terminée au moins 4 semaines avant la randomisation et si la maladie est stable sans stéroïdes et sans traitement anticonvulsivant depuis au moins 10 jours
- antécédents d'hématémèse cliniquement significative ou épisodes récents d'hémoptysie de plus de 2,5 mL de sang rouge ou autres signes indicateurs d'hémorragie pulmonaire ou de lésion(s) endo-bronchique(s)
- ratio protéines / créatinine urinaires (g/g) ≥ 1
- maladie grave intercurrente dont hypertension malgré un traitement optimal, plaies non cicatrisées d'une chirurgie récente, arythmies cardiaques ou antécédents récents de maladie grave dont insuffisance cardiaque congestive, angor instable dans les 3 mois précédents, infarctus dans les 6 mois précédents.
- infection active nécessitant un traitement systémique

La date prédéfinie pour l'analyse du critère de jugement principal survie sans progression était la date de survenue du 138ème événement.

Résultats :

Un total de 330 patients atteints de CMT localement avancé non opérable ou métastatique ont été randomisés : 219 dans le groupe COMETRIQ et 111 dans le groupe placebo.

L'âge médian des patients de l'étude était de 55 ans et près de 80% avaient un âge inférieur à 65 ans.

Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 3,59 ans dans le groupe COMETRIQ et de 4,41 années dans le groupe placebo, et la durée médiane depuis le développement de métastases était de 1,94 année dans le groupe de COMETRIQ et 2,04 années dans le groupe placebo.

Le statut RET était positif chez 48,1%, négatif chez 12,4% et non connu chez 39,3% des patients inclus. La grande majorité des patients avait au moins deux sites métastatiques (87%).

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 11,2 mois dans le groupe COMETRIQ versus 4 mois dans le groupe placebo soit un gain en valeur absolu de 7,2 mois en faveur de COMETRIQ (HR = 0,28 ; IC 95% = [0,19 - 0,40] ; p < 0,0001).

L'effectif des patients préalablement traités par vandétanib a concerné un faible effectif dans l'étude, environ 10% (34/330). De ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet du cabozantinib dans cette population.

Résultats sur les critères secondaires :

- survie globale

Une analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole a été conduite avec lors de l'analyse principale (données disponibles au 15 juin 2011), incluant 96 événements (soit 44%) des 217 événements (décès) requis pour procéder à l'analyse finale.

La survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : médiane de survie globale de 21 mois dans le groupe COMETRIQ et n'a pas pu être estimée dans le groupe placebo, HR = 0,98 (IC 95%: 0,63 - 1,52).

Une analyse non prévue au protocole réalisée un an après fondée sur 162 (75%) décès sur les 217 événements requis pour l'analyse finale a suggéré une absence de différence sur la survie globale entre les deux groupes : HR = 0,83 (IC 95 %: 0,60 - 1,14).

- Réponse tumorale

Un total de 312 patients (95%), disposant d'une imagerie permettant de mesurer précisément la dimension de leur tumeur à l'inclusion, a pu être évalué pour le critère de réponse tumorale objective.

Le taux de réponse objective a été de 27,9% dans le groupe COMETRIQ (réponses partielles) et de 0% pour les patients sous placebo (p < 0,0001). La durée médiane de réponse a été de 14,6 mois. Aucune réponse complète n'a été observée dans le groupe COMETRIQ.

Le pourcentage de maladie stable a été comparable entre les deux groupes : 48,1% dans le groupe COMETRIQ versus 50% dans le groupe placebo.

Tableau 1 : Résultats sur les réponses biochimiques (RBP+RBC)

	COMETRIQ	Placebo
- calcitonine	47% (49/104)	3% (1/40)
- antigène carcinoembryonnaire	33% (47/143)	2% (1/55)

Tableau 2 : Traitements anti-cancéreux ultérieurs rapportés lors de l'analyse principale.

	Cabozantinib			Placebo		
	n	Proportion de :		n	Proportion de :	
		Tous les sujets (n=219)	Sujets ayant arrêté le traitement (n=121)		Tous les sujets (n=111)	Sujets ayant arrêté le traitement (n=96)
Tout traitement anti-cancéreux postérieur	40	18,3%	33,1%	48	43,2%	50,0%
Traitement local	18	8,2%	14,9%	18	16,2%	18,8%
Traitement systémique*	24	11,0%	19,8%	38	34,2%	39,6%
Agents cytotoxiques	3	1,4%	2,5%	7	6,3%	7,3%
ITK - vandétanib	1	0,5%	0,8%	6	5,4%	6,3%
ITK à l'exception du vandétanib [†]	14	6,4%	11,6%	23	20,7%	24,0%
Ciblé - autre [‡]	5	2,3%	4,1%	4	3,6%	4,2%
Autre traitement systémique [§]	2	0,9%	1,7%	5	4,5%	5,2%

ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase

*Non mutuellement exclusifs

[†]Incluant le cediranib, l'erlotinib, le lenvatinib, le pazopanib, le sorafénib, le sunitinib

[‡]Incluant l'évérolimus

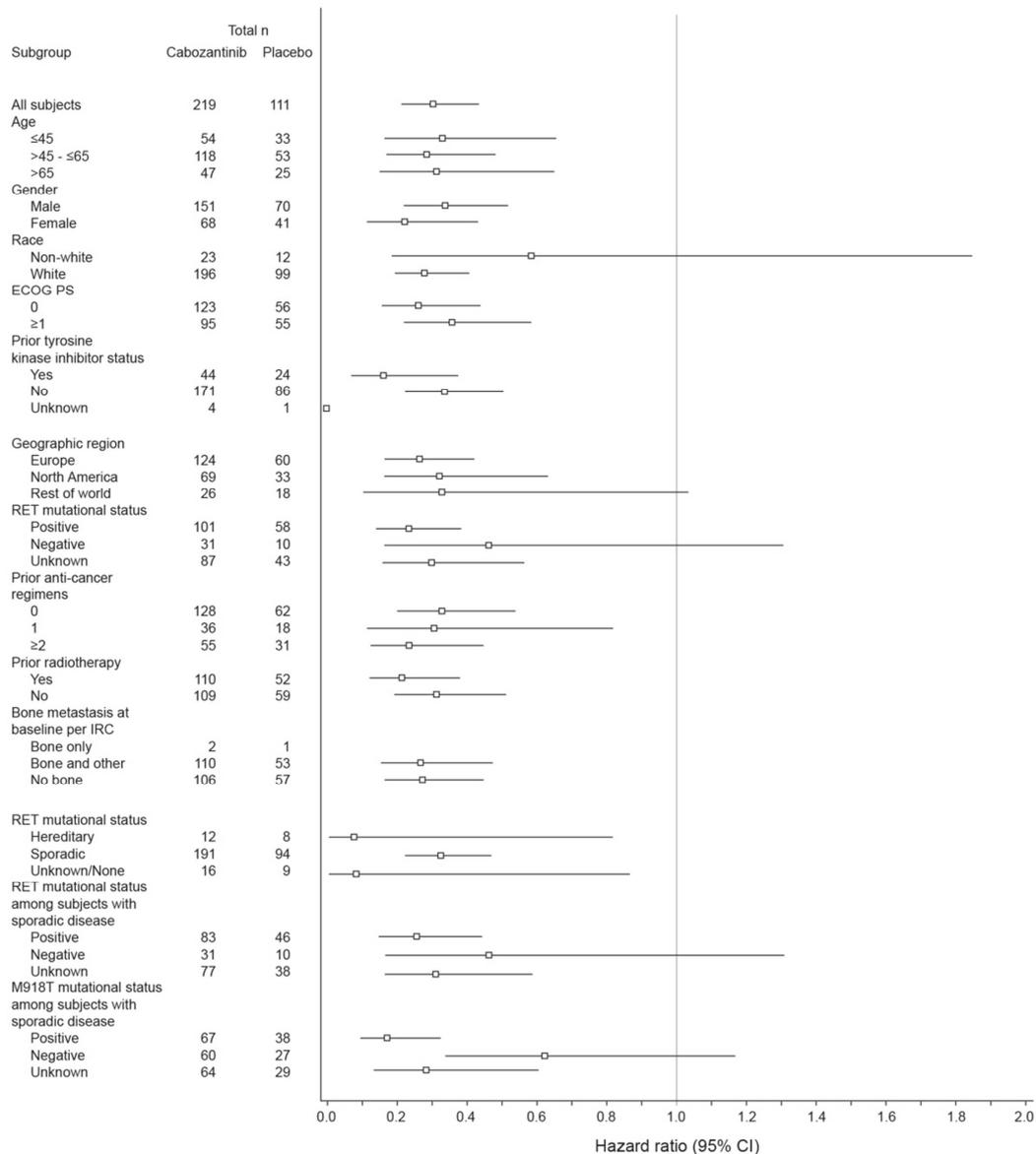
[§]Incluant l'interféron, le PEG Intron, le Som 230 LAR, l'acide zolédronique

Selon le score d'évaluation de la qualité de vie (module spécifique pour la thyroïde) MDASI THY⁴, plusieurs symptômes liés au cancer (comme les atteintes gastro-intestinales) ont été observés avec une fréquence et une sévérité plus importante dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe placebo à la 12^{ème} semaine de traitement, suggérant un effet néfaste du cabozantinib sur la qualité de vie.

⁴ Le questionnaire MDASI THY (MD Anderson Symptom Inventory thyroid) évalue 19 principaux symptômes spécifiques au cancer de la thyroïde.

Statut de mutation RET

Résultats des analyses en sous-groupes pré-spécifiés sur le critère principal (survie sans progression).



IC : intervalle de confiance ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; CRI : comité indépendant d'imagerie
RET : rétablie durant la transfection ; SSP : survie sans progression

L'analyse de la survie sans progression n'a pas montré de différence entre COMETRIQ et le placebo chez les patients avec un statut RET négatif.

Seule une minorité de patients ont un statut RET déterminé sur les sites métastatiques de la maladie. Cela soulève des inquiétudes quant à la fiabilité des procédures d'analyse de la mutation RET, en particulier chez les patients signalés comme ayant un statut de mutation RET négatif. En effet, chez deux des 14 patients dont la tumeur primaire, ainsi que des tissus tumoraux métastatiques étaient disponibles, une différence a été observée dans le statut mutationnel RET, retrouvé négatif dans la tumeur primaire et positif dans le tissu métastatique.

Cela confirme l'hypothèse que plusieurs patients classés avec un statut RET négatif pourraient effectivement avoir acquis dans le cours de la maladie une nouvelle dédifférenciation des tissus. Sinon, la différence du statut de RET observée chez un même patient pourrait également soulever un problème de validation de la procédure de détermination du statut de la mutation RET. Comme le mécanisme d'action précis du cabozantinib (COMETRIQ) sur le RET reste incertain, l'impact du statut RET sur l'efficacité du cabozantinib doit être vérifié dans une étude comparative de

recherche de dose que la firme doit réaliser (étude XL-184-401). Cette même étude devra évaluer la possibilité de donner de plus faibles doses efficaces avec une moindre toxicité (140 mg vs 60 mg).

A cet égard, le libellé de l'indication validée par l'AMM précise que : « Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ».

L'EMA a attribué une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au cabozantinib (COMETRIQ) et des informations manquantes doivent être fournies par le laboratoire.

08.2 Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 16,4% des patients du groupe COMETRIQ versus 8,3% des patients du groupe placebo.

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 ou 4 a été supérieur chez les patients traités par cabozantinib par rapport au placebo, respectivement 76,2 versus 37,6%.

L'incidence des événements indésirables graves a également été plus élevée chez les patients traités par cabozantinib que sous placebo, respectivement 42,1% contre 22,9%.

Événements indésirables d'intérêt particulier

- Perforation ou fistule gastro-intestinales :

Sept perforations gastro-intestinales (3,3%) ont été rapportées dans cette étude, toutes de grades 3 ou 4 mais aucune létale et aucune n'a été rapportée sous placebo. Trois patients présentaient néanmoins des pathologies gastro-intestinales sous-jacentes (maladie de Crohn, pancolite chronique, syndrome du côlon irritable et diverticulose).

- Abscesses

Des abscesses ont été rapportés plus fréquemment dans le bras cabozantinib dans cette étude (7,9% versus 0%). Les abscesses les plus fréquents étaient dentaires (3,3% versus 0%), anaux (1,4% versus 0%) et pulmonaires (1,4% versus 0%). Cinq patients ont présenté un abcès intraabdominal ou pelvien mais aucun de grade 4 ou 5 ; l'un associé à une perforation gastro-intestinale et un autre à une fistule anale.

- Perforation ou fistule non gastro-intestinales

Huit patients de l'étude de phase 3 ont présenté des perforations non gastro-intestinales (3,7%). Trois patients ont présenté une fistule trachéo-oesophagienne (1 patient avec des antécédents de chirurgie du cou importants et d'irradiation décédée), deux patients ont présenté une fistule trachéale (la majorité présentant des métastases pulmonaires), un patient a présenté une fistule sinusale, un autre une fistule du septum nasal et un autre une fistule pneumo-médiastinale.

- Pneumonie

Les pneumonies ont été rapportées avec des incidences similaires entre les patients traités par cabozantinib et ceux recevant le placebo (3,7% dans les deux bras).

- Hépatotoxicité

Une toxicité hépatique (incluant insuffisance hépatique, hépatotoxicité et hépatite toxique) a été rapportée plus fréquemment dans le bras traité par cabozantinib par rapport au placebo (2,8% versus 0,9%). Une insuffisance hépatique de grade 5 a été rapportée dans le bras cabozantinib chez un patient présentant des métastases hépatiques et 4 patients sur les 6 traités par cabozantinib ayant rapporté une hépatotoxicité présentaient des métastases hépatiques.

- Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée plus fréquemment dans le bras traité par cabozantinib par rapport au placebo (2,3% versus 0,9%). Toutes les pancréatites (5 patients) ont été de grade 3 et rapportées comme graves (aucune de grade 4 ou 5).

- Ostéonécrose

Une ostéonécrose a été rapportée chez trois patients (1,4%) traités par cabozantinib. Une ostéonécrose de grade 3 rapportée comme grave et aucune de grade 4 ou 5. Deux patients sur les trois avaient un antécédent d'ostéonécrose de la mâchoire ou une infection dentaire avant l'événement.

- Syndrome d'érythro-dysesthésie palmo-plantaire

La moitié des patients (50%) traités par cabozantinib ont rapporté un syndrome d'érythro-dysesthésie palmo-plantaire : 15,4% de grade 1, 21,5% de grade 2, 12,6 % de grade 3 et aucun grade 4 ou 5).

- Mucite

Des mucites ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par cabozantinib que dans le bras placebo (58% versus 6,5%). Essentiellement de grade 1 ou 2, aucune de grade 4 ou 5 et rapportées comme inflammation des muqueuses (23,4%) ou stomatite (29%), elles ont été de résolution spontanée par réduction de la dose.

- Hémorragies

Des hémorragies non cérébrales ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par cabozantinib par rapport au bras placebo (3,3% versus 0,9%). Les événements de grade 3 ont été : une hémorragie hémorroïdaire, un hématome du colon, une hémorragie d'un ulcère duodénal et une hémorragie intestinale. Une hémoptysie de grade 4 a été rapportée chez un patient présentant des antécédents d'hémoptysie. Deux événements ont été considérés comme graves (grade 5) : une hémorragie et une hémoptysie.

- Thromboembolie

Cinq patients (2,3%) traités par cabozantinib ont présenté une thromboembolie artérielle, tous ces événements sauf un ont été considérés comme graves mais aucun de grade 4 ou 5. Certains patients présentaient par ailleurs un risque augmenté de thromboembolie artérielle.

L'incidence de thromboembolie veineuse a également été supérieure dans le bras cabozantinib par rapport au placebo (5,6% versus 2,8%).

- Hypertension

Une hypertension a été rapportée plus fréquemment dans le groupe traité par cabozantinib par rapport au bras placebo (29,4% versus 3,7%). Cinq hypertensions ont été jugées graves dont 7,9% de grade 3 et aucune de grade 4 ou 5.

- Hypocalcémie

Une hypocalcémie a été rapportée un peu plus fréquemment dans le groupe traité par cabozantinib par rapport au bras placebo (21% versus 4,6%). Six hypocalcémies ont été jugées graves, aucune de grade 4 ou 5 et 9,3 % de grade 3.

- Elévation de la TSH

Des élévations de TSH ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe traité par cabozantinib par rapport au bras placebo (13,1% versus 2,8%). Ces élévations de TSH étaient de grade 1 (8,9%) ou de grade 2 (4,2%).

- Allongement de l'intervalle QT

Des ECG ont été réalisés à l'inclusion et avant l'administration de la dose, puis 2 heures, 4 heures et 6 heures après l'administration aux jours 1 et 29. Ceux-ci ont été lus de façon centralisée et en aveugle par rapport au traitement par un cardiologue. Aucune augmentation de l'intervalle QTc n'a été observée au jour 1 chez les patients traités par cabozantinib. Une élévation significative de l'intervalle QTc a été observée au jour 29 chez les patients traités par cabozantinib par rapport à ceux recevant le placebo respectivement de +11,5ms versus +1,7ms 2 heures après administration, de +8,4ms versus +0,8ms 4 heures après administration, de +7,9ms versus +2,3ms 6 heures après administration.

Cinq patients traités par cabozantinib ont présenté une augmentation de l'intervalle QTc (3 de grade 1 et 1 de grade 2) sans que celles-ci ne soient associées à une modification de la morphologie de l'onde ou à une modification rythme cardiaque. Aucun patient traité par cabozantinib n'a présenté à ce jour de prolongation de l'intervalle QTc > 500ms.

Gestion des événements indésirables

Les événements indésirables ont été généralement gérés en réduisant ou arrêtant temporairement ou définitivement les doses de cabozantinib.

Chez les patients traités par cabozantinib, la dose a été diminuée au moins une fois chez 79% des patients, et l'administration du traitement a été interrompue, temporairement ou définitivement, chez 72% des patients.

Les événements indésirables les plus fréquents (apparus chez $\geq 10\%$ des patients traités par cabozantinib) et ayant nécessité une diminution de dose ont été : syndrome d'érythro-dysesthésie palmo-plantaire, diarrhée, fatigue, perte de poids et perte d'appétit, nausées, stomatite et asthénie. Tous les patients traités par cabozantinib ont débuté leur traitement à une posologie quotidienne de 140 mg. En fin de traitement, la posologie quotidienne était de 140 mg pour 51 sujets (23,8%), de 100 mg pour 77 sujets (36,0%), et de 60 mg chez 85 sujets (39,7%) pour une durée moyenne d'exposition de respectivement 113, 231 et 249 jours.

Cette baisse de posologie qui a concerné 79% des patients traités par cabozantinib dans l'étude soulève la question de la nécessité d'une définition de la posologie optimale pour ce médicament.

08.3 Résumé & discussion

Le cabozantinib (COMETRIQ) 140 mg/jour a été comparé au placebo dans une étude de phase III randomisée, contrôlée, double aveugle réalisée chez 330 patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde localement avancé non opérable ou métastatique.

L'âge médian des patients de l'étude était de 55 ans et près de 80% avaient un âge inférieur à 65 ans.

Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 3,59 ans dans le groupe COMETRIQ et de 4,41 années dans le groupe placebo, et la durée médiane depuis le développement de métastases était de 1,94 ans dans le groupe de COMETRIQ et 2,04 années dans le groupe placebo.

Le statut RET était positif chez 48,1%, négatif chez 12,4% et non connu chez 39,3% des patients inclus. La grande majorité des patients avait au moins deux sites métastatiques (87%).

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 11,2 mois dans le groupe COMETRIQ versus 4 mois dans le groupe placebo soit un gain en valeur absolu de 7,2 mois en faveur de COMETRIQ (HR = 0,28 ; IC 95% = [0,19 - 0,40] ; $p < 0,0001$).

Une analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole a été conduite avec lors de l'analyse principale (incluant 96 événements (soit 44%) des 217 événements (décès) requis pour procéder à l'analyse finale de ce critère).

Lors d'une analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 21 mois dans le groupe COMETRIQ et n'a pas pu être estimée dans le groupe placebo, HR = 0,98 (IC 95%: 0,63 - 1,52).

L'effectif des patients préalablement traités par vandétanib a concerné un faible effectif dans l'étude, environ 10% (34/330). De ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet du cabozantinib dans cette population.

L'analyse de la survie sans progression n'a pas montré de différence entre COMETRIQ et le placebo chez les patients avec un statut RET négatif.

A cet égard, le libellé de l'indication validée par l'AMM (conditionnelle) précise que : « Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ».

L'évaluation de la qualité de vie par le module spécifique pour la thyroïde MDASI THY a montré une détérioration du score dans le groupe COMETRIQ par rapport au groupe placebo, à la 12^{ème} semaine de traitement, du fait d'une augmentation de l'incidence et de la sévérité des symptômes notamment gastro-intestinaux.

Au regard de la baisse de posologie du cabozantinib au cours de l'étude qui a concerné plus de trois quarts de l'effectif (23,8% seulement avaient gardé la posologie préconisée de 140 mg/j) et dans l'attente des résultats de l'étude comparant 140 mg/j à 60 mg/j, la posologie optimale du cabozantinib reste à déterminer.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 16,4% des patients du groupe COMETRIQ versus 8,3% des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables graves les plus fréquents associés au cabozantinib ont été la pneumonie, l'inflammation des muqueuses, l'hypocalcémie, la dysphagie, la déshydratation, l'embolie pulmonaire et l'hypertension.

Les principaux effets indésirables observés sous cabozantinib (de tout grade notés chez au moins 20% des patients) ont été une diarrhée, un syndrome d'érythro-dysesthésie palmo-plantaire, une hypertension, une stomatite, une constipation, des vomissements, une inflammation des muqueuses.

08.4 Programme d'études

Dans l'indication concernée et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n°726/2004 relatif aux AMM conditionnelles, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à conduire avant le 31 mars 2019 : une étude de comparaison des doses (XL-184-401) (140 mg vs 60 mg) chez 112 patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde (CMT), héréditaire ou sporadique sera conduite.

Les patients atteints des deux formes de CMT, sporadique et médullaire, seront éligibles pour l'étude.

Chez les patients inclus dans l'étude de comparaison des doses, des échantillons de tumeurs fraîches seront prélevés pour une analyse tumorale génétique du site métastatique le plus récent. Les échantillons subiront une évaluation complète quant aux mutations RET et RAS. Au départ, les échantillons de tissus tumoraux subiront une évaluation histologique, un enrichissement tumoral manuel et une isolation de l'ADN. Les échantillons d'ADN en résultant seront évalués quant à leur qualité par un test d'amplification par PCR et par séquençage de RET M918T selon Sanger. Un échantillon de remplacement sera requis si un échantillon original n'atteint pas son objectif pendant les tests de qualité par PCR ou par séquençage Sanger. Le séquençage de nouvelle génération des exons 10, 11 et 13-16 de RET sera réalisé, ce qui couvre la grande majorité des mutations RET connues. De plus, des échantillons seront évalués quant aux mutations hotspots du gène RAS (gènes HRAS, KRAS et NRAS).

Un bilan pharmacocinétique sera effectué pour tous les patients (des deux groupes de doses). Les résultats seront utilisés pour évaluer l'exposition au cabozantinib à des concentrations de dose de 60 et de 140 mg et pour caractériser les paramètres pharmacocinétiques et les relations exposition-réponse du cabozantinib et des éventuels métabolites de cette population.

La molécule fait l'objet d'études cliniques de phase 3 dans le cancer de la prostate, dans le carcinome rénal métastatique et dans le carcinome hépatocellulaire.

La date prévue de fin d'inclusion de l'étude clinique de phase 3 dans le cancer de la prostate est prévue fin 2014.

La date prévue de fin d'inclusion de l'étude clinique de phase 3 dans le carcinome rénal métastatique est prévue fin 2014.

La date prévue de fin d'inclusion de l'étude clinique de phase 3 dans le carcinome hépatocellulaire est prévue fin 2015.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Au stade localisé, le traitement du cancer médullaire de la thyroïde est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En postopératoire, le dosage de calcitonine basal permet d'affirmer si l'ablation a été complète ou non. Une reprise chirurgicale peut être envisagée en cas de maladie résiduelle locorégionale mais pas en présence de métastases à distance.

En cas de métastases multiples identifiables ou devant une élévation de la calcitonine indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire sans masse tumorale identifiable, les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative. La chimiothérapie n'a pas, à ce jour, fait la preuve de son efficacité, avec un taux de réponse objective de 20% environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie globale. La radiothérapie cervico-médiastinale a été proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve évidente de son efficacité. Des données préliminaires (petites séries des cas) ont montré que la radio-immunothérapie anti-ACE a permis une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie globale avec cependant, un facteur limitant, la toxicité hématologique.

Enfin, le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur doit être entrepris.

A ce jour, le vandétanib (CAPRELSA) constitue une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limitée aux formes symptomatiques et agressives ce qui correspond à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide nécessitant l'instauration d'un traitement systémique. L'indication du traitement ne doit pas être fondée sur un seul critère comme la progression tumorale selon les critères RECIST.

Les recommandations américaines du NCCN⁵ de 2014 placent le cabozantinib (COMETRIQ) comme une alternative au vandétanib (CAPRELSA).

Au total, COMETRIQ (cabozantinib) se situe aujourd'hui comme une alternative au vandétanib (CAPRELSA) dans le traitement de première intention des patients atteints de CMT avancé ou métastatique et progressif.

⁵ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du CMT à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse, le vandétanib (CAPRELSA).

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) peut être considéré comme faible (du fait de sa rareté). Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication thérapeutique de COMETRIQ (CMT localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable) est également faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Maladies Rares, Loi de santé publique 2004⁶, Plan Cancer⁶).

Au vu des données cliniques disponibles [notamment un essai de phase III versus placebo montrant un gain de 7 mois sur la survie sans progression avec un meilleur taux de réponse partielle mais sans bénéfice démontré sur la survie globale ni bénéfice (voire aggravation) de la qualité de vie] et compte tenu des stratégies thérapeutiques actuelles, un impact faible en termes de morbi-mortalité est attendu pour COMETRIQ.

La transposabilité des résultats de l'essai à la pratique n'est pas assurée du fait d'une incertitude sur la tolérance à moyen terme de cette spécialité et de l'insuffisance de données probantes en termes de bénéfice pour les patients en fonction de la présence ou non d'une mutation RET (en attente de l'étude demandée par l'EMA).

En l'absence de données, l'impact sur l'organisation du système de soins n'est pas quantifiable.

Ainsi, COMETRIQ ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de COMETRIQ sur la santé publique pour la dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par COMETRIQ est important dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Comme CAPRELSA, COMETRIQ apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte.

⁶ Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

010.3 Population cible

La population cible de COMETRIQ se compose des patients adultes ayant un cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

L'incidence des cancers de la thyroïde a été estimée à 6 600 pour l'année 2011. Le cancer médullaire de la thyroïde représente 5 à 10 % de ces cancers⁷ soit entre 330 et 660 patients par an. La fourchette basse sera retenue pour le calcul de la population cible dans la mesure où le taux standardisé d'incidence du cancer médullaire de la thyroïde a été de 0,33/100 000 quel que soit le sexe (entre les années 2000 et 2004)⁸, soit 215 cas par an pour la population française.

Environ 12% des patients diagnostiqués pour un cancer médullaire de la thyroïde sont d'emblée au stade métastatique⁹.

Des données épidémiologiques précises sur les proportions de patients diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé non opérable ou diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade localement avancé non résecable ou métastatique ne sont pas disponibles. Ces proportions sont estimées à environ un tiers des cas sur avis d'experts.

Sur ces bases, on estime le nombre de patients au stade localement avancé inopérable ou métastatique à environ 150 patients.

Un traitement systémique par COMETRIQ ne devant être réservé qu'aux patients ayant une maladie symptomatique et agressive (comme décrit dans la stratégie thérapeutique), la population cible de COMETRIQ serait comprise entre 70 et 130 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résecable de l'adulte. » et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

⁷ Niccolli-Sire P, Conte-Devolx B. Cancer médullaire de la thyroïde. Annales d'Endocrinologie. Orphanet. Octobre 2007

⁸ Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P; le réseau FRANCIM, Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Ann Endocrinol (Paris). 2010;71:95-101

⁹ Modigliani E, Cohen R et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. Clinical Endocrinology 1998 ; 48 : 265-73