

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
11 janvier 2017***Date d'examen par la Commission : 14 décembre 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 14 décembre 2016  
a fait l'objet d'observations écrites examinées 11 janvier 2017.****cabozantinib*****CABOMETRYX 20 mg, comprimé pelliculé**

Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 300 735 2 0)

**CABOMETRYX 40 mg, comprimé pelliculé**

Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 300 735 3 7)

**CABOMETRYX 60 mg, comprimé pelliculé**

Flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 300 735 4 4)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	<b>L01XE26 (inhibiteur de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.</b>
<b>ASMR</b>	<p><b>Compte tenu de :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale,</li> <li>- dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,</li> <li>- malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier la qualité de vie,</li> </ul> <p><b>CABOMETRYX apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF, au même titre que la spécialité OPDIVO.</b></p>
<b>ISP</b>	<b>CABOMETRYX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>CABOMETRYX est un traitement de deuxième ligne du cancer rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie sans progression et de survie globale.</b></p> <p><b>En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible de déterminer la place du cabozantinib par rapport au nivolumab, autre option thérapeutique préférentielle dans cette indication.</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/09/2016 PGR européen (cf. paragraphe 8.2.2).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie et oncologie médicale.  CABOMETRYX a fait l'objet d'une ATU de cohorte entre le 06/09/2016 et le 09/12/2016.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE26 Cabozantinib

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités CABOMETRYX (cabozantinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité dirigée contre une série de récepteurs notamment les MET (récepteurs du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique), les RET (récepteurs réarrangés au cours d'une transfection), les AXL et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothéliale).

Le cabozantinib est également commercialisé sous le nom de spécialité COMETRIQ pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde, localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable de l'adulte. Cette indication a déjà été évaluée par la Commission (cf. avis du 03/12/2014). Les comprimés de CABOMETRYX et les gélules de COMETRIQ ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas interchangeables.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« CABOMETRYX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) »

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose recommandée de CABOMETRYX est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement par CABOMETRYX et/ou une réduction de la dose (voir tableau 1). Dans cette situation, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour. Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE). Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables.

En 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 MEDICAL

---

En 2012, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 11 573 nouveaux cas par an (7 781 cas chez l'homme avec un taux d'incidence de 14,5 cas pour 100 000 personnes-années et 3 792 chez la femme, taux d'incidence de 5,8 cas pour 100 000 personnes-années)<sup>1,2</sup>. Il représente 3,9 % des tumeurs malignes chez l'homme (6<sup>ème</sup> rang) et 2,4 % chez la femme (9<sup>ème</sup> rang). L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans.

La forme la plus fréquente est le cancer à cellules rénales, dont la forme histologique la plus fréquente est le cancer du rein à cellules claire (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas).

Depuis l'avènement des thérapies dites ciblées, la médiane de survie du cancer du rein métastatique est estimée à 40 mois<sup>3</sup>.

L'objectif d'un traitement du cancer du rein au stade avancé et/ou métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement du cancer du rein au stade métastatique est fonction des critères pronostiques définis par la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) qui prend en compte l'état général (index de Karnofsky), le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic ( $\geq 3$  critères).

Chez les patients d'emblée métastatiques, le taux de survie à 5 ans est estimé à 41 % en cas de bon pronostic, de 18 % pour le pronostic intermédiaire et de 8% pour le mauvais pronostic<sup>4</sup>. De ce fait, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

---

<sup>1</sup> Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. INCA

<sup>2</sup> INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

<sup>3</sup> Thuret R, Maurinc C, Suna M et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011 ; 21 : 233-44

<sup>4</sup> American Cancer Society- <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>AFINITOR (évérolimus)</b> <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.	13/01/2010	Important	<b>ASMR IV dans le traitement du cancer du rein avancé en échec à une thérapie ciblée anti-VEGF.</b>	Oui
<b>INLYTA (axitinib)</b> <i>Pfizer</i>	Oui	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (CCR) après échec d'un traitement antérieur par ou cytokine.	09/01/2013	Important	<b>ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne.</b>	Oui
<b>OPDIVO (nivolumab)</b> <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.	05/10/2016	Important	<b>ASMR III par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF.</b>	<i>Inscription au remboursement en cours</i>

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Pays-Bas	Evaluation en cours	/
Danemark		
Espagne		
Italie		
Norvège		
Autriche		
Suède		
Royaume-Uni		
Belgique		
Etats-Unis	Pris en charge par certaines assurances privées	AMM des Etats-Unis (Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique)

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Efficacité

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats :

- d'une étude de phase III randomisée, en ouvert, comparative versus évérolimus détaillée ci-dessous (étude METEOR) ;
- d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer entre eux de façon indirecte l'efficacité des traitements indiqués en 2<sup>ème</sup> ligne du carcinome rénal avancé (évérolimus, sorafenib, axitinib, cabozantinib et nivolumab). En raison des différences importantes en termes de caractéristiques des patients inclus, induisant une forte hétérogénéité, les résultats de cette méta-analyses ne seront pas détaillés dans cet avis ;
- et d'une étude de phase II, randomisée, en ouvert, comparative versus sunitinib chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé naïfs de traitement (étude CABOSUN)<sup>5</sup>. Cette étude concerne une population différente de celle de l'AMM ; ses résultats ne seront donc pas détaillés dans cet avis.

<sup>5</sup> Choueiri TK et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol. published online before print November 14, 2016

Référence	Etude METEOR <sup>6 7</sup>
<b>Type de l'étude</b>	Etude ouverte de supériorité de phase III, randomisée, comparant cabozantinib à évérolimus chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 08/08/2013. Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 22/05/2015.
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité du cabozantinib versus évérolimus en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints de ccCCR avancé ou métastatique et ayant reçu au moins un traitement par ITK anti VEGFR.
<b>METHODE</b>	
<b>Critères de sélection</b>	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge &gt;18 ans ;</li> <li>- diagnostic cytologique ou histologique de ccCCR ;</li> <li>- maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ;</li> <li>- patients ayant reçu au moins un ITK anti VEGF (sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib ou tivozanib) ;</li> <li>- progression tumorale confirmée radiologiquement pendant le dernier traitement par ITK anti VEGF ou pendant les 6 mois après la fin du traitement par ITK anti VEGFR d'une durée minimale de 4 semaines ;</li> <li>- score de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 70% ;</li> <li>- bilan hématologique normal évalué dans les 10 jours précédant la randomisation défini tel que : <ul style="list-style-type: none"> <li>o un nombre de neutrophiles ≥ 1 500/mm<sup>3</sup> (≥1,5 GI/l) ;</li> <li>o un nombre de plaquettes ≥ 100 000 /mm<sup>3</sup> (≥100 GI/l)</li> <li>o un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl ;</li> <li>o ALAT et ASAT &lt; 3 fois la limite supérieure ;</li> <li>o un taux de bilirubine sérique totale ≤ 1,5 fois la limite supérieure ou ≤ 3 mg/dl chez les patients atteints d'une maladie de Gilbert ;</li> <li>o un taux de glycérides sérique à jeun ≤ 2,5 fois la limite supérieure et un taux de cholestérol total ≤ 300 ng/dl</li> <li>o un taux d'HbA1c ≤ 8% ;</li> <li>o un taux de créatinine sérique ≤ 2 fois la limite supérieure ou clairance de créatinine ≤ 30 ml/min</li> <li>o rapport protéines urinaires /créatinine ≤ 1 mg/mg ou protéinurie de 24h &lt; 1 g.</li> </ul> </li> </ul> <p>Le protocole a été amendé le 17/04/2014 afin que l'inclusion des patients prétraités par antiPD1 (ou ses ligands) n'excède pas 10% de la population étudiée.</p> <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement antérieur par cabozantinib, évérolimus ou un autre inhibiteur des voies TORC1/PI3K/ART (ex : temsirolimus) ;</li> <li>- traitement par ITK dans les 15 jours précédant la randomisation ;</li> <li>- traitement par anticorps monoclonal à visée antitumorale dans les 4 semaines précédant la randomisation ;</li> <li>- radiothérapie des métastases osseuses dans les 2 précédant la randomisation, ou radiothérapie externe dans les 4 semaines précédant la randomisation ou traitement systémique avec radionucléides dans les 6 semaines précédant la randomisation ;</li> <li>- traitement concomitant par anticoagulant oral à dose thérapeutique ou par antiagrégant plaquettaire ;</li> <li>- traitement chronique par corticostéroïde ou immunosuppresseur (les patients avec métastases cérébrales nécessitant un traitement systémique par corticostéroïde ne pouvaient être inclus) ;</li> <li>- antécédents ou comorbidités cardiovasculaires, gastro-intestinales, hépatique ou infectieuses importants.</li> </ul>

<sup>6</sup> Choueri TK et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2015; 373: 1814-23

<sup>7</sup> Choueri TK et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917-27

<b>Produits étudiés</b>	Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 60 mg/jour de cabozantinib per os, ou</li> <li>- 10 mg/jour d'évérolimus per os.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues). La progression tumorale a été évaluée selon les critères RECIST V1.1 en aveugle par un comité indépendant.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale (SG) ;</li> <li>- Taux de réponses objectives (ORR) complètes ou partielles, évalué en aveugle par le comité radiologique ;</li> <li>- Durée de la réponse ;</li> <li>- Tolérance.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujet nécessaire a été calculé de façon à pouvoir comparer avec une puissance suffisante la SSP et la SG entre les deux groupes.</p> <p>L'analyse du critère principal devait avoir lieu après l'observation de 259 événements sur les 375 premiers patients randomisés pour mettre en évidence, avec une puissance de 90 %, un Hazard Ratio (HR) de 0,783 au risque d'erreur 5% Ce HR correspond à une augmentation de 27,8% de la médiane de SSP (5 mois dans le groupe évérolimus et 6,39 mois dans le groupe cabozantinib).</p> <p>L'analyse de la SG (critère secondaire) devait avoir lieu après l'observation de 408 événements pour mettre en évidence, avec une puissance de 80 %, un HR de 0,75 avec un risque d'erreur de 4%.</p> <p>Au total 650 patients devaient être inclus pour observer le nombre d'événements suffisants à l'analyse de la SSP et de la SG.</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>La randomisation (1 : 1) a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le nombre d'ITK anti VEGFR reçu (1 versus 2 ou plus) ;</li> <li>- la classification pronostique du MSKCC (0,1, 2 ou 3 facteurs de risques) ; les facteurs de risques étaient les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>o score de performance de Karnofsky (KPS) &lt; 80 % ;</li> <li>o calcémie corrigée &gt; limite supérieure (oui versus non) ;</li> <li>o hémoglobine &lt; 13 g/dl pour les hommes et &lt; 11,5 g/dl pour les femmes.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les patients du groupe évérolimus n'avaient pas la possibilité de recevoir un traitement par cabozantinib après progression constatée de la maladie.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Critère de jugement principal :</b></p> <p>La comparaison entre les deux groupes de la SSP a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. L'analyse principale de la SSP a été effectuée sur les 375 premiers patients inclus (<u>population PITT</u>).</p> <p>Aucune analyse intermédiaire sur ce critère n'était prévue au protocole.</p> <p><b>Critères de jugement secondaires :</b></p> <p>Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests statistiques, une analyse hiérarchisée était prévue afin d'évaluer la SG et le ORR uniquement en cas de significativité du critère de jugement principal. La méthode de Bonferroni modifiée a été appliquée pour diviser le risque alpha entre la SG (4 %) et les ORR (1 %).</p> <p>La comparaison entre les deux groupes de la SG a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de survie.</p> <p>Une seule analyse intermédiaire de la SG était prévue au protocole au 202<sup>ème</sup> événement observé (au moment de l'analyse du critère principal). Pour limiter son inflation, le risque alpha a été ajusté selon la méthode Lan-Demets O'Brien – Fleming (intervalle de confiance à 1- 0,0019).</p> <p>A la demande de l'EMA, une analyse intermédiaire de la SG a été ajoutée au 320<sup>ième</sup> événement et après un suivi minimal de 13 mois. Un nouveau calcul du risque alpha a été effectué pour contrôler son inflation selon la méthode Lan-Demets O'Brien – Fleming (intervalle de confiance à 1-0.163).</p> <p>La comparaison des ORR a été réalisée avec un test de Cochran Mantel Haenszel ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation.</p>

## RESULTATS :

### ► Caractéristiques des patients

Un total de 658 patients a été randomisé : 330 dans le groupe cabozantinib et 328 dans le groupe évérolimus.

L'âge médian des patients inclus était de 62 ans (de 32 à 86 ans) et environ 40% avaient un âge  $\geq$  65 ans. Environ 46 % des patients avaient un score pronostique du MSKCC favorable et 42 % un score pronostique intermédiaire. La majorité des patients (72%) avaient reçu une seule ligne de traitement par ITK anti VEGFR. La durée médiane entre le diagnostic initial et la randomisation était de 2,8 ans dans le groupe cabozantinib et de 2,5 ans dans le groupe évérolimus.

L'ensemble des caractéristiques des patients est détaillé dans le Tableau 1 ci-dessous :

**Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude METEOR (population ITT et PITT).**

	Population ITT		Population PITT	
	cabozantinib	évérolimus	cabozantinib	évérolimus
N randomisés	330	328	187	188
<b>Age (ans)</b>				
Médiane (intervalle)	62,5 (32 ; 86)	62,0 (31 ; 84)	62,0 (36 ; 83)	61,0 (31 ; 84)
< 65 ans, n (%)	196 (59)	198 (60)	118 (63)	116 (62)
$\geq$ 65 ans-< 75 ans, n (%)	107 (32)	94 (29)	56 (30)	54 (29)
$\geq$ 75 ans, n (%)	27 (8)	36 (11)	13 (7)	18 (9,6)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Homme	253 (77)	241 (73)	142 (76)	130 (69)
Femme	77 (23)	86 (26)	45 (24)	57 (30)
<b>Ethnicité, n (%)</b>				
Caucasien	269 (82)	263 (80)	157 (84)	147 (78)
Africain/Afro-Américain	6 (1,8)	3 (0,9)	4 (2,1)	2 (1,1)
Asiatique	21 (6,4)	26 (7,9)	12 (6,4)	20 (11)
Autres ou manquant	34 (10)	35 (11)	14 (7,4)	18 (9,6)
<b>Région, n (%)</b>				
États-Unis/Canada	118 (36)	122 (37)	76 (41)	64 (34)
Europe	167 (51)	153 (47)	83 (44)	84 (45)
Reste du monde	45 (14)	43 (16)	28 (15)	40 (21)
<b>Ancienneté de la maladie (délai entre le diagnostic et la randomisation)</b>				
Médiane (ans)	2,8	2,5	2,6	2,4
<1 an, n (%)	59 (18)	76 (23)	34 (18)	44 (23)
<b>Stade de la maladie, n (%)</b>				
IV (métastatique)	272 (82)	287 (88)	153 (82)	166 (88)
III (localement avancé)	34 (10)	24 (7,3)	20 (11)	13 (6,9)
Non renseigné	24 (7,3)	14 (4,9)	14 (7,5)	8 (4,3)
<b>Indice KFS, n (%)</b>				
70 %	29 (8,8)	22 (6,7)	15 (8,0)	16 (8,5)
$\geq$ 80 %	301 (91)	306 (93)	172 (92)	172 (91)
<b>Classification pronostique du MSKCC, n (%)</b>				
Favorable	150 (45)	150 (46)	80 (43)	83 (44)
Intermédiaire	139 (42)	135 (41)	80 (43)	75 (40)
Mauvais	41 (12)	43 (13)	27 (14)	30 (16)
<b>Groupe de risque de Heng, n (%)</b>				
Favorable	66 (20)	62 (19)	38 (20)	33 (18)
Intermédiaire	210 (64)	214 (65)	114 (61)	120 (64)
Mauvais	54 (16)	52 (16)	35 (19)	35 (19)
<b>Localisations des lésions (autres que la lésion principale) et métastases les plus fréquentes (&gt;10%), n (%)</b>				
Poumon	204 (62)	212 (65)	115 (61)	126 (67)
Ganglion lymphatique	206 (62)	199 (61)	124 (66)	110 (59)
Foie	88 (27)	103 (31)	52 (28)	58 (31)
Rein	70 (21)	66 (20)	46 (25)	36 (19)
Os	77 (23)	65 (20)	39 (21)	32 (17)
<b>Nombre de sites métastatiques, n (%)</b>				
1	59 (18)	56 (17)	31 (17)	31 (16)
2	101 (31)	77 (23)	57 (30)	48 (26)
$\geq$ 3	168 (51)	190 (58)	95 (52)	105 (56)
Non reporté	2 (0,6)	5 (1,5)	1 (0,5)	4 (2,1)
<b>Nombre de traitements systémiques précédents dans le cadre du traitement de la maladie au stade avancé ou métastatique</b>				
Moyenne (ET)	1.6 (0.84)	1.7 (0.91)	1.5 (0.78)	1.6 (0.93)

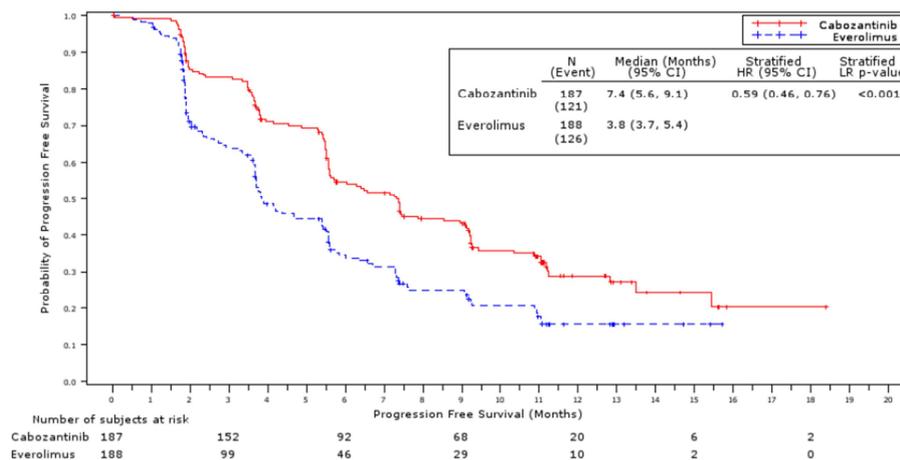
Nombre d'ITK anti VEGFR reçu, n (%)				
1	235 (71)	229 (70)	137 (73)	136 (72)
2	84 (25)	91 (28)	42 (22)	49 (26)
≥ 3	11 (3,3)	8 (2,4)	8 (4,3)	3 (1,6)
ITK anti VEGFR précédents les plus fréquemment administrés (≥10% dans un des groupes) dans le cadre du traitement de la maladie au stade avancé ou métastatique, n (%)				
sunitib	210 (64)	205 (63)	114 (61)	113 (60)
pazopanib	144 (44)	136 (41)	87 (47)	78 (41)
axitinib	52 (16)	55 (17)	28 (15)	28 (15)
sorafenib	21 (6,4)	31 (9,5)	11 (5,9)	19 (10)
Autre traitement antérieur anti-tumoral reçu, n (%)				
Bevacizumab	5 (1,5)	11 (3,4)	1 (0,5)	7 (3,7)
Interleukine 2	19 (5,8)	29 (8,8)	10 (5,3)	13 (6,9)
Interféron α	19 (5,9)	23 (7,0)	6 (3,2)	12 (6,4)
Anti PD-1/PD-L1/PD-L2	18 (5,5)	14 (4,3)	9 (4,8)	11 (5,9)
Temps entre la progression constatée pendant le dernier traitement par ITK anti VEGFR et la randomisation				
Médiane (ans)	1,02	1,25	0,94	1,23

### ► Critère de jugement principal

L'analyse finale de la PFS telle que prévue au protocole s'est faite après l'observation de 247 événements sur les 375 premiers patients inclus dans l'étude (population PITT).

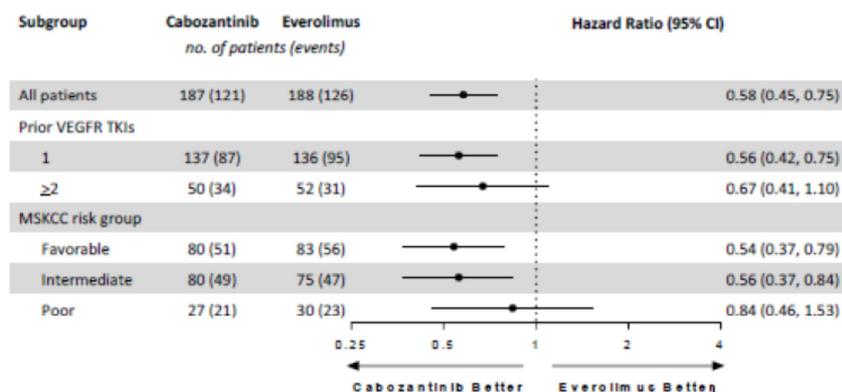
A l'issue d'un suivi minimal de 10,7 mois, la médiane de survie sans progression a été de 7,4 mois dans le groupe cabozantinib et de 3,8 mois dans le groupe évérolimus ( $p < 0,001$ ), soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du cabozantinib, HR=0,59 IC95% = [0,46 ; 0,76].

Figure 1 : modélisation de la survie sans progression, population PITT (analyse finale)



Les analyses en sous-groupes issus des facteurs de stratifications sont rapportées ci-dessous. Leurs résultats sont cohérents avec ceux observés sur la population en PITT, y compris chez les patients avec des métastases osseuses de moins bon pronostic dans le carcinome rénal.

Figure 2 : analyses en sous-groupes de la SSP dans la population PITT (forest-plot)



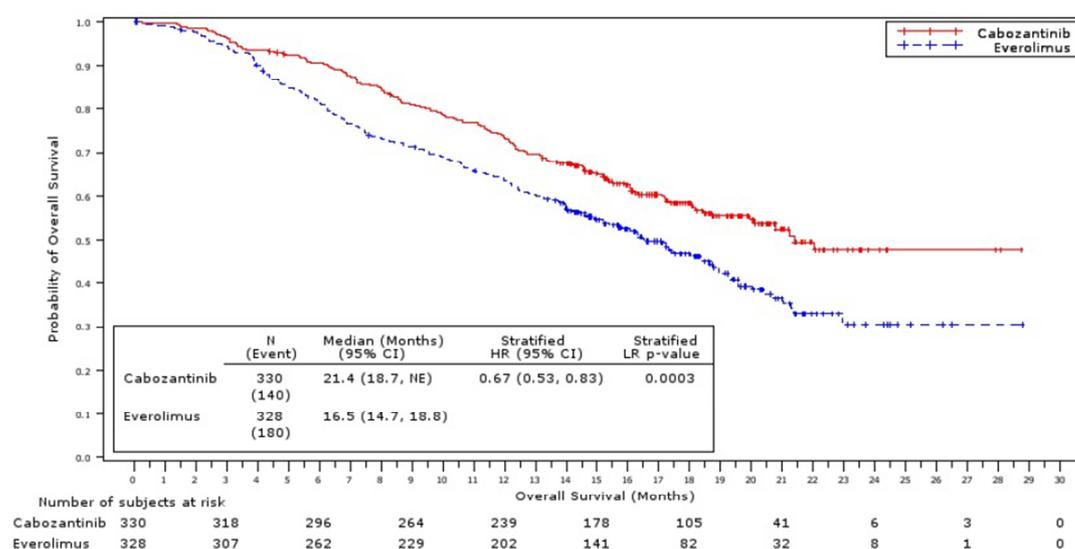
## ► Critères de jugement secondaires

### - *survie globale*

Lors de la première analyse intermédiaire effectuée au moment de l'analyse principale de la SSP, aucune différence entre les deux groupes en termes de SG n'a été observée au seuil de significativité prévu au protocole : HR=0,68 p=0,006>0,0019. Les valeurs de l'intervalle de confiance à 99,81% (1-0,0019) ne sont pas disponibles.

Une deuxième analyse intermédiaire, non prévue au protocole mais avec ajustement du risque alpha, a été réalisée à la demande de l'EMA après un suivi minimum de 13 mois et l'observation de 320 événements (78 % du nombre prévus pour l'analyse finale). En date de cette analyse, la médiane de survie globale était de 21,4 mois dans le groupe cabozantinib et de 16,5 mois dans le groupe évérolimus). Cette différence correspond à un gain absolu de 4,9 mois en faveur du cabozantinib : HR=0,67 ; p=0,0003<0,0163 (seuil de significativité prévu). Les valeurs de l'intervalle de confiance à 98,37 % (1-0,0163) ne sont pas disponibles.

**Figure 3 : modélisation de la survie globale, population ITT (analyse intermédiaire)**



Les analyses en sous-groupe issus des facteurs de stratifications ont montré des résultats cohérents avec ceux observés sur la population en ITT.

### - *taux de réponse objective*

Le taux de réponse objective (100% de réponses partielles) a été plus élevé dans le groupe cabozantinib que dans le groupe évérolimus : 17 % (IC 95% = [13 ; 22]) versus 3 % (IC95% = [2 ; 6]), p<0,001.

## ► Critères de jugement à visée exploratoire

### - *Survie sans progression dans la population ITT*

L'analyse de la SSP sur l'ensemble de la population incluse dans cette étude a montré des résultats comparables à ceux issus de l'analyse principale. La médiane de SSP était de 7,4 mois dans le groupe cabozantinib versus 3,9 mois dans le groupe évérolimus, soit un gain absolu de 3,5 mois en faveur du cabozantinib, HR=0,52 IC95% = [0,43 ; 0,64].

### - *Qualité de vie*

La qualité de vie a été analysée grâce à deux questionnaires : le EQ-5D-5L et le FKSI-19 (spécifique aux cancers du rein).

Aucune différence en termes de qualité de vie n'a été mise en évidence entre les deux groupes quel que soit le questionnaire utilisé. En raison du nombre important de données manquantes (plus de 50% à la fin de l'étude) et du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion d'un niveau de preuve optimal ne peut être retenue sur ce critère.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

Cinq patients randomisés dans le groupe évérolimus sont sortis de l'étude avant la première dose de traitement et n'ont pas été inclus pour l'évaluation de la tolérance. Par ailleurs, un patient randomisé dans le groupe évérolimus a été traité par cabozantinib et a donc été inclus dans le groupe cabozantinib pour l'évaluation de la tolérance.

Tous les patients ont présenté au moins un événement indésirable (EI) pendant l'étude. Les arrêts de traitement en raison d'EI (10 % dans le groupe cabozantinib versus 9,6 % dans le groupe évérolimus) ainsi que le nombre de patient ayant eu au moins un EI grave (40 % versus 43 %) ont été comparables entre les deux groupes. En revanche, plus de patients du groupe cabozantinib que du groupe évérolimus ont eu au moins un EI de grade 3 ou 4 (68 % versus 58 %). (cf. Tableau 2 pour détails).

**Tableau 2 : données de tolérance de l'étude METEOR**

	<b>Groupe cabozantinib N=331</b>	<b>Groupe évérolimus N=322</b>
Au moins 1 EI, n (%)	331 (100)	321 (100)
Au moins 1 EI grave, n (%)	131 (40)	139 (43)
Au moins 1 EI de grade 3 ou 4, n (%)	226 (68)	186 (58)
Au moins 1 EI de grade 3 ou 4 lié au traitement, n (%)	195 (59)	131 (41)
Au moins 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	34 (10)	31 (9,6)

Les EI au traitement les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) sont rapportés dans le Tableau 3 ci-dessous :

**Tableau 3 : EI liés au traitement les plus fréquents**

Nombre de patients avec au moins un EI lié au traitement, n (%)	<b>Groupe cabozantinib N=331</b>		<b>Groupe évérolimus N=322</b>	
	tous	Grade 3/4	tous	Grade 3/4
diarrhée	227 (69)	35 (11)	65 (20)	6 (1,9)
fatigue	164 (50)	26 (7,9)	114 (35)	14 (4,3)
nausées	145 (44)	9 (2,7)	56 (17)	1 (0,3)
syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	136 (41)	27 (8,2)	14 (4,3)	2 (0,6)
diminution de l'appétit	129 (39)	8 (2,4)	77 (24)	1 (0,3)
hypertension	109 (33)	47 (14)	10 (3,1)	6 (1,9)
Perte de poids	79 (24)	5 (1,5)	26 (8,1)	0
vomissement	75 (23)	3 (0,9)	18 (5,6)	0
dysgueusie	72 (22)	0	27 (8,4)	0
stomatite	67 (20)	7 (2,1)	75 (23)	7 (2,2)
inflammation des muqueuses	62 (19)	3 (0,9)	70 (22)	11 (3,4)
hypothyroïdie	61 (18)	0	1 (0,3)	1 (0,3)
dysphonie	55 (17)	2 (0,6)	2 (0,6)	0
augmentation ASAT	52 (16)	4 (1,2)	16 (5,0)	1 (0,3)
asthénie	52 (16)	8 (2,4)	34 (11)	2 (0,6)
augmentation ALAT	49 (15)	6 (1,8)	15 (4,7)	1 (0,3)
rash	40 (12)	0	73 (23)	2 (0,6)
hypomagnésémie	38 (11)	11 (3,3)	0	0
anémie	37 (11)	7 (2,1)	84 (26)	30 (9,3)
dyspepsie	36 (11)	1 (0,3)	8 (2,5)	0
protéinurie	36 (11)	7 (2,1)	25 (7,8)	1 (0,3)
prurit	22 (6,6)	0	41 (13)	1 (0,3)
dyspnée	20 (6,0)	1 (0,3)	46 (14)	4 (1,2)
toux	15 (4,5)	0	58 (18)	1 (0,3)
œdèmes périphériques	12 (3,6)	0	43 (13)	5 (1,6)
hyperglycémie	9 (2,7)	1 (0,3)	52 (16)	11 (3,4)
Hypertriglycéridémie	9 (2,7)	1 (0,3)	36 (11)	9 (2,8)

## 8.2.2 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Perforation gastro-intestinale Fistule gastro-intestinale et non gastro-intestinale Événements thromboemboliques Hémorragies de grade 3 ou plus Complications de la cicatrisation des plaies Hypertension Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) Hypothyroïdie Ostéonécrose Protéinurie
<b>Risques importants potentiels</b>	Allongement de l'intervalle QT Insuffisance rénale Hépatotoxicité Altération de la fertilité Embryotoxicité Erreur médicamenteuse
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation dans la population pédiatrique Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique Carcinogénicité

## 08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance du cabozantinib dans cette indication ont principalement été évaluées dans une étude ouverte de phase III randomisée, comparative versus évérolimus (étude METEOR). Elle a été réalisée chez 650 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique et ayant déjà reçu au moins un traitement par ITK anti VEGFR.

A l'issu d'un suivi minimal de 10,7 mois, la médiane de survie sans progression évaluée chez les 375 premiers patients inclus (critère de jugement principal) a été de 7,4 mois dans le groupe traité par cabozantinib et de 3,8 mois dans le groupe évérolimus ( $p < 0,001$ ), soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du cabozantinib : HR=0,59 IC95%=[0,46 ; 0,76].

Lors d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole, effectuée après l'observation de 320 événements (78 % du nombre d'événements prévus pour l'analyse finale), la médiane de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 21,4 mois dans le groupe cabozantinib et de 16,5 mois dans le groupe évérolimus, soit un gain absolu de 4,9 mois (HR=0,67 IC95% = [0,53 ; 0,83]  $p = 0,0003 < 0,0163$ , les valeurs de l'intervalle de confiance à 98,37 % ne sont pas disponibles). Pour cette analyse intermédiaire, non prévue au protocole, l'inflation du risque alpha a été contrôlée par la méthode de Lan-Demets O'Brien – Fleming.

Le taux de réponse objective a été plus élevé dans le groupe cabozantinib que dans le groupe évérolimus : 17 % versus 7% ( $p < 0,001$ ). Aucune différence n'a été mise en évidence sur la qualité de vie (évaluée par le questionnaire EQ-5D-5L et FKSI-19).

Les arrêts de traitement en raison d'un événement indésirable (10 % dans le groupe cabozantinib versus 9,6 % dans le groupe évérolimus) ainsi que le nombre de patient ayant eu au moins un événement indésirable grave (40 % versus 43 %) ont été comparables entre les deux groupes. En revanche, plus de patients du groupe cabozantinib que du groupe évérolimus ont eu au moins un EI de grade 3 ou 4 lié au traitement (59 % versus 41 %). Les risques importants identifiés au PGR sont : perforation gastro-intestinale, fistule gastro-intestinale et non gastro-intestinale, événement thromboemboliques, hémorragies de grade 3 ou plus, complications de la cicatrisation des plaies, hypertension, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, hypothyroïdie, ostéonécrose et protéinurie.

Compte tenu des données disponibles montrant la supériorité du cabozantinib versus évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale dans une seule étude de phase III, il est attendu de CABOMETRYX un impact sur la morbi-mortalité. En revanche aucune donnée ne permet de conclure à un impact positif de CABOMETRYX sur la qualité de vie.

En conséquence, CABOMETRYX participe à la réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

## 08.4 Programme d'études

Plusieurs études évaluant l'efficacité et la tolérance du cabozantinib sont en cours :

- une étude de phase II randomisée, comparant en ouvert le cabozantinib au sunitinib en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez des patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique (étude CABOSUN toujours en cours mais premiers résultats disponibles) ;
- une étude de phase II randomisée, comparant en ouvert le sunitinib versus cabozantinib, crizotinib ou volitinib chez des patients atteints d'un carcinome rénal papillaire avancé ou métastatique (résultats prévus pour mars 2019) ;
- une étude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ayant reçu un traitement par sorafénib (résultats prévus pour fin 2016) ;
- une étude de phase I non comparative évaluant la tolérance de l'association cabozantinib/nivolumab +/- ipilimumab chez des patients atteints d'un carcinome urothélial rénal avancé ou métastatique (résultats prévus pour décembre 2017).

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>8,9,10</sup>

---

La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la pathologie. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques.

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne sont :

- sunitinib (SUTENT)
- l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron.
- pazopanib (VOTRIENT)

Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, le nivolumab (OPDIVO) constitue une option thérapeutique préférentielle selon les recommandations françaises (AFU), européennes (ESMO) et américaines (NCCN). L'évérolimus et l'axitinib peuvent être également préconisés en seconde ligne. Le sorafenib dispose d'une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2).

### **Place de CABOMETYX dans la stratégie thérapeutique :**

CABOMETYX est un traitement de deuxième ligne du cancer rénal à cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (évérolimus) en termes de survie sans progression et de survie globale. Selon les recommandations de l'AFU, de l'ESMO et du NCCN, le cabozantinib constitue également une option thérapeutique préférentielle à ce stade de la maladie. En revanche, il n'est pas possible de déterminer sa place par rapport au nivolumab en l'absence de donnée comparative.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté. Pour rappel, les comprimés de CABOMETYX ne sont pas bioéquivalents avec les gélules de COMETRIQ et ne sont donc pas indiqués pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde.

---

<sup>8</sup> Escudier et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27: v58-v68

<sup>9</sup> NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kidney Cancer. 2016

<sup>10</sup> Bensalah K et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : cancer du rein. Progrès en Urologie 2016 ; 27 : S55-S66

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du rein à cellules claires avancé,
- sa prévalence estimée entre 4 200 et 5 100 patient en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- la participation du cabozantinib à la réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité mais sans impact sur la qualité de vie),
- et de l'absence d'impact du cabozantinib sur l'organisation des soins

CABOMETYX est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que la spécialité OPDIVO.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CABOMETYX est important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du cabozantinib sur l'évérolimus en termes de survie sans progression et de survie globale,
- dans la seule population des patients ayant un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires,
- malgré le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier la qualité de vie,

**CABOMETYX apporte une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF, au même titre que la spécialité OPDIVO.**

### 010.3 Population cible

La population cible de cabozantinib (CABOMETYX) est représentée par les patients atteints d'un cancer du rein de type histologique carcinome à cellules claires au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) après échec d'un traitement de première ligne par anti-VEGF.

Cette population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

D'après les projections réalisées par l'InVS et l'INCa, 13 282 personnes seraient atteintes de cancer du rein en 2015<sup>11</sup>. Le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein<sup>8</sup>, soit entre 9 297 et 11 290 patients.

Selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé et/ou métastatique varie entre 30% et 40%<sup>12,13,14</sup>. La valeur moyenne d'un tiers sera retenue pour le calcul (soit entre 3 096 et 3 760 patients). Environ 30<sup>13</sup> à 40%<sup>15</sup> des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (soit entre 1 860 et 3 012 patients). Ainsi le nombre de patients au stade avancé représente entre 4 956 et 6 772 patients par an en première ligne.

D'après une étude observationnelle réalisée en France<sup>16</sup>, 62% des patients ayant bénéficié d'un traitement systémique de 1<sup>ère</sup> ligne sont éligibles à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne, soit environ 3 073 à 4 199 patients par an.

**Au total, la population cible de CABOMETYX dans cette indication est estimée à 3 000 à 4 200 patients par an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**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 « le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) » et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>11</sup> Leone N, Voirin N, Roche L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2015.

<sup>12</sup> Zini L, Capitanio U, Perrotte P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342-6

<sup>13</sup> M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés *Bull Cancer* 2010 ; 97 supplément 2

<sup>14</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

<sup>15</sup> Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en Urologie* 2011 ; 21 : 233-44

<sup>16</sup> Lévy et al. Second line treatment of metastatic renal cell carcinoma: The Institut Gustave Roussy experience with targeted therapies in 251 consecutive patients. *European J Cancer* 2013 ; 49 : 1898 – 904