

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 6 février 2019
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019.***cabozantinib****CABOMETRYX 60 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 735 4 4)

CABOMETRYX 40 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 735 3 7)

CABOMETRYX 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 735 2 0)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	L01XE26 (inhibiteur de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu des fortes incertitudes sur la démonstration d'efficacité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques identifiées dans l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté avec une analyse principale réalisée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations).
ASMR	Sans objet.
ISP	CABOMETRYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression, avec un gain absolu modeste (+ 2,6 mois HR=0,66, IC95% [0,46 ; 0,95] ; p=0,0012) et de pertinence clinique discutable en l'absence de différence sur la survie globale (critère de jugement secondaire), - dans un contexte de forte incertitude sur cette démonstration au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques de l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté, avec une analyse principale réalisée par l'investigateur, et en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations), - et l'absence d'avantage par rapport sunitinib en termes de tolérance ou de qualité de vie, <p>la Commission considère qu'une perte de chance pour le patient de recevoir CABOMETRYX ne peut être exclue et que l'utilisation du sunitinib ou des alternatives par rapport au cabozantinib doit donc être privilégiée.</p> <p>Par conséquent, CABOMETRYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Il conserve une place dans les carcinomes avancé à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (cf. avis du 11 janvier 2017).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 09/09/2016 Date de l'extension d'indication : 08/05/2018
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
Classification ATC	2018 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), comprimés péliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication : « traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement ».

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).

CABOMETRYX (cabozantinib) est également 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). Dans son avis du 11 janvier 2017, la Commission a considéré que le SMR de CABOMETRYX dans cette première indication était important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires et qu'il apportait une ASMR III par rapport à l'évérolimus et au même titre que la spécialité OPDIVO (nivolumab – cf. avis du 5 octobre 2016).

Par ailleurs, le cabozantinib a également l'AMM 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) mais n'est pas commercialisé à ce jour en France. Il est rappelé que les comprimés de CABOMETRYX et les gélules de COMETRIQ ne sont pas bioéquivalents et ne sont donc pas interchangeables.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

« CABOMETRYX est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé :

- **Chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traité antérieurement (voir rubrique 5.1) ;**

- Chez les patients adultes 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 ≥ 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 MÉDICAL

En 2012, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 11 573 nouveaux cas par an^{1,2}. Il représente 3,9 % des tumeurs malignes chez l'homme (6^{ème} rang) et 2,4 % chez la femme (9^{ème} 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 claires (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas).

La stratégie de prise en charge thérapeutique au stade localement avancé ou métastatique est identique et repose sur un traitement systémique dont l'objectif est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients. Le choix du traitement dépend de critères pronostiques. La classification IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) est désormais l'une des plus utilisées en pratique clinique y compris chez les patients naïfs de traitements^{3 4 5}. Celle-ci tient compte du délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Chez les patients atteints d'un carcinome à cellules claires en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements recommandés en 1^{ère} ligne sont^{6,7,8} : le sunitinib (SUTENT), l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron ou le pazopanib (VOTRIENT). Les cytokines en

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

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

³ Heng DY et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009; 27: 5794-9.

⁴ Heng DY et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol. 2013; 14: 141-8

⁵ Bensalah K et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : prise en charge du cancer du rein. Progrès en urologie 2018 ; 28 : S3-S31

⁶ Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27(suppl 5): v58-v68.

⁷ Powles T et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear, Cell Renal Cancer. Eur Urol 2018; 73: 311-5

⁸ NCCN guidelines. Kidney cancer. V2.2019

monothérapie demeurent une option de traitement possible en 1^{ère} ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement préconisé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR. Enfin, en cas de carcinome rénal à cellules non claires, les anti-VEGF ou l'inclusion dans un essai clinique sont recommandés.

Ces recommandions ont toutefois été actualisées en 2018 suites aux AMM en 1^{ère} ligne du cabozantinib et de l'association nivolumab+ipilimumab.⁹

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la médiane de survie globale des patients atteints de carcinome rénal avancé a été améliorée. Celle-ci reste toutefois estimée à environ 16,6 mois chez les patients à risques intermédiaire et à 5,4 mois chez les patients de mauvais pronostic⁶. Par conséquent, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

⁹ Association non évaluée par la Commission à ce jour

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de CABOMETYX sont représentés par les traitements recommandés en 1^{ere} ligne de traitement chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
VOTRIENT (Pazopanib) GlaxoSmithKline	Oui	Traitement de 1 ^{ère} ligne des cancers du rein avancés	23 septembre 2015 (réévaluation SMR)	Important	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne (avis du 26 juin 2013).	Oui (SS/Coll)
PROLEUKIN (Aldesleukine) Novartis Pharma	Non	Traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique. Il existe des facteurs de risque associés à une diminution du taux de réponse et de la médiane de survie [...]	29 octobre 2014 (réévaluation ASMR)	Faible	Compte tenu : - des données disponibles limitées (études anciennes, non comparatives), - de l'absence de données spécifiques dans la population de l'AMM actuelle et aux posologies validées, mais considérant que PROLEUKIN peut avoir une place, marginale, dans la stratégie thérapeutique, la Commission estime que ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge actuelle des patients ayant un adénocarcinome rénal métastatique.	Oui (Coll)
ROFERON-A (Interféron alpha-2a) Roche	Non	Traitement du cancer du rein à un stade avancé	18 juillet 2012 (renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui (SS/Coll)
AVASTIN (Bevacizumab) Roche	Non	Traitement de première ligne, en association à l'interféron alfa-2a, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique	03 septembre 2008	Important	Au regard des résultats disponibles et compte tenu des limites méthodologiques de l'étude pivot, la Commission de la Transparence estime que l'association Avastin + interféron alfa présente une ASMR IV par rapport à l'interféron alfa seul en termes d'efficacité.	Oui (Coll)

SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>	Oui	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatique.	23 mai 2007	Important	SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron en termes d'efficacité, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.	Oui (SS/Coll)
TORISEL (temsirolimus) <i>Pfizer</i>	Non	Traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	6 février 2008	Important	Compte tenu de la démonstration dans une population de pronostic défavorable et de la quantité d'effet observée, la Commission de la transparence considère que TORISEL apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron alpha (ROFERON-A) chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé et présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique.	Oui (Coll)

*classe pharmaco-thérapeutique

L'association nivolumab (OPDIVO) plus ipilimumab (YERVOY) a obtenu l'AMM en janvier 2019 pour le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Cette association est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent, néanmoins la Commission souligne qu'elle ne l'a pas encore évaluée.

FOTIVDA (tivozanib) a l'AMM depuis 2017 dans « traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé ». Dans son avis du 7 novembre 2018, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de cette spécialité était insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Par ailleurs, l'utilisation de cette spécialité ne fait pas l'objet de recommandations par les sociétés savantes chez les patients naïfs de traitement^{5 6 7 8}. FOTIVDA n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de CABOMETYX.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau ainsi que l'association OPDIVO (nivolumab) + YERVOY (ipilimumab) sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT À NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	/
Belgique		
Italie		
Allemagne	Remboursé automatiquement depuis le 08/05/2018 – évaluation en cours	/
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM

Par ailleurs, CABOMETYX a l'AMM aux Etats-Unis dans l'indication « treatment of patients with advanced renal cell carcinoma ».

08 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	11/01/2017 (inscription)
Indication	Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé <u>après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)</u>
SMR (libellé)	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.
ASMR (libellé)	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> - 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.

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats :

- d'une étude de phase II, randomisée, en ouvert, comparative versus sunitinib (étude CABOSUN)^{10 11}. Cette étude a été sponsorisée par le groupe ALLIANCE, des analyses supplémentaires et rétrospectives ont été réalisées par le laboratoire titulaire de l'AMM de CABOMETYX afin de répondre aux exigences des agences réglementaires (EMA et FDA) ;
- d'une méta-analyse de comparaison indirecte versus les autres comparateurs de cabozantinib dans cette indication¹².

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de phase II versus sunitinib

Référence	Etude CABOSUN ^{10 11}
Type de l'étude	Etude de supériorité de phase II, randomisée, en ouvert, ayant comparé le cabozantinib au sunitinib.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 15/07/2013 Date d'extraction de la base pour l'analyse principale : 11/04/2016 Date d'extraction de la base pour l'analyse supplémentaire réalisée afin de répondre aux exigences des agences réglementaires : 15/09/2016
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints d'un carcinome rénal à cellules claires (ccCCR) avancé ou métastatique à risque intermédiaire ou élevé selon la classification IMDC
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion: <ul style="list-style-type: none">- âge >18 ans ;- carcinome à cellule rénale confirmé histologiquement et comportant un contingent de cellules claires ;- maladie localement avancé (non éligible à une chirurgie curative ou à la radiothérapie) ou métastatique ;- maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1- patients à risque intermédiaire (1 ou 2 facteurs de risque) ou élevé (≥3 facteurs de risques) selon la classification IMDC¹³ ;- score de performance ECOG compris entre 0 et 2 ;- absence de traitement systémique antérieur du ccCCR ;- absence de métastase cérébrale active, les patients avec des métastases cérébrales traitées et stables depuis au moins 3 mois pouvaient être inclus ;- absence de chirurgie majeure dans les 6 semaines précédant la randomisation sauf si le patient est complètement rétabli de sa chirurgie ;- absence de radiothérapie :<ul style="list-style-type: none">o du cerveau, du thorax, de l'abdomen ou du pelvis dans les 90 jours précédant l'inclusion,o des os dans les 14 jours précédant l'inclusion,o des autres sites dans les 28 jours précédant l'inclusion,o les patients avec des séquelles non résolues de la radiothérapie n'étaient pas éligibles à cette étude.

¹⁰ 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. 2017 20; 35: 591-97

¹¹ Choueiri TK et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer. 2018; 94: 115-25

¹² Schmidt E et al. Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naïve patients: a systematic review and network meta-analysis. Target Oncol. 2018; 13: 205-16

¹³ Les facteurs de risque de la classification IMDC sont : délai entre le diagnostic et l'initiation d'un traitement systémique <1 an, hémoglobine basse, calcémie corrigée élevée, score de performance de Karnofsky <80%, neutrophiles élevés ou plaquettes élevées.

Cadre et lieu de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 77 centres tous situés aux Etats-Unis.
Produits étudiés et randomisation	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - cabozantinib 60 mg/jour, - sunitinib 50 mg par jour pendant 4 semaines sur des cycles de 6 semaines <p>Des réductions de doses pour toxicités étaient possibles conformément aux RCP de ces spécialités.</p> <p>Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression radiologique, intolérance ou retrait du consentement. En cas d'échec du traitement, un changement de groupe (« cross over ») n'était pas prévu au protocole.</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La présence de métastases osseuses à l'inclusion (oui/non) - La catégorie IMDC (risque intermédiaire versus risque élevé).
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP), évaluée par les investigateurs, 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).</p> <p>La progression tumorale a été évaluée selon les critères RECIST V1.1</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Survie globale (SG)</p> <p>Pourcentage de réponses objectives (PRO) complètes ou partielles, évalué par l'investigateur</p> <p>Aucune analyse de qualité de vie n'était prévue au protocole</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujet nécessaire a été calculé de façon à comparer la SSP entre les deux groupes. L'analyse principale a été prévue pour mettre en évidence un Hazard Ratio (HR) de 0,67 (correspondant à une médiane de SSP de 8 mois dans le groupe sunitinib et de 12 mois dans le groupe cabozantinib) avec une puissance de 85% et un risque α unilatéral de 0,12.</p> <p>Au total 150 patients devaient être inclus pour observer le nombre d'événements suffisants (123) pour l'analyse de la SSP.</p> <p>Le risque d'erreur consenti prévu dans cette étude de 12% en unilatéral est supérieur au seuil communément admis de 2,5%.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Populations d'analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout patient randomisé (ITT) pour l'efficacité - Tout patient randomisé et ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifiée) pour la tolérance <p>Critère de jugement principal :</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.</p> <p>L'analyse principale a été réalisée par le groupe alliance après la survenue du 123^{ème} événement (extraction le 11/04/2016).</p> <p>En raison de l'absence d'analyse par un comité indépendant et des règles de censure utilisées cette analyse n'était pas conforme aux recommandations des agences réglementaires (EMA et FDA) pour l'obtention d'une AMM. Par conséquent, un nouveau plan d'analyse statistique a été préparé par le titulaire de l'AMM afin de réaliser des analyses supplémentaires et initialement non prévues au protocole. Ces données supplémentaires comprenaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une analyse rétrospective par un comité de relecture indépendant (CRI) du critère de jugement principal - des analyses suivant les règles de censure recommandées¹⁴. <p>Une nouvelle extraction de la base avec un recul plus long (15/09/2016) a été nécessaire pour ces nouvelles analyses. En effet les règles de censures recommandées par les agences réglementaires étant plus strictes, le nombre d'événements de SSP observés lors de la 1^{ère} extraction n'était pas suffisant.</p> <p>Critères de jugement secondaires : aucun ajustement du risque α lié aux analyses multiples n'a été réalisé, par conséquent les critères secondaires sont considérés comme descriptifs.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Survie globale</i> <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 SG. L'analyse principale réalisée par Alliance a été réalisée le 15/09/2016. D'autres analyses de suivis ont été réalisées par le laboratoire, la dernière datant du 31/07/2017.</p>

¹⁴ Les patients ayant reçu d'autres traitements antinéoplasiques ou ceux ayant des imageries manquantes ont été censurés dans ces analyses supplémentaires de la SSP suivant les recommandations.

- *Pourcentage de réponse objective (PRG) évalué par l'investigateur*
 La comparaison entre les deux groupes des PRG a été réalisée avec un test exact de Fisher. La méthode de Cochran-Mantel-Haenszel a été également utilisée afin d'ajuster les résultats sur les facteurs de stratification. Une analyse rétrospective par CRI a également été effectuée à l'initiative du laboratoire.

RESULTATS

► Caractéristiques des patients

Un total de 157 patients a été randomisé dans cette étude : 79 dans le groupe cabozantinib et 78 dans le groupe sunitinib (population ITT). Un patient du groupe cabozantinib et 6 patients du groupe sunitinib sont sortis de l'étude avant de recevoir le traitement et ont été exclus des analyses de tolérance.

Dans la dernière analyse réalisée en date du 15/09/2016, 10 patients du groupes cabozantinib et 2 patients du groupes sunitinib étaient toujours sous traitement, les raisons principales d'arrêt prématuré étant la progression de la maladie (44/68 dans le groupe cabozantinib et 41/70 dans le groupe sunitinib) et la survenue d'effets indésirables (16/68 dans le groupe cabozantinib et 16/70 dans le groupe sunitinib).

Les caractéristiques des patients de l'étude sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous :

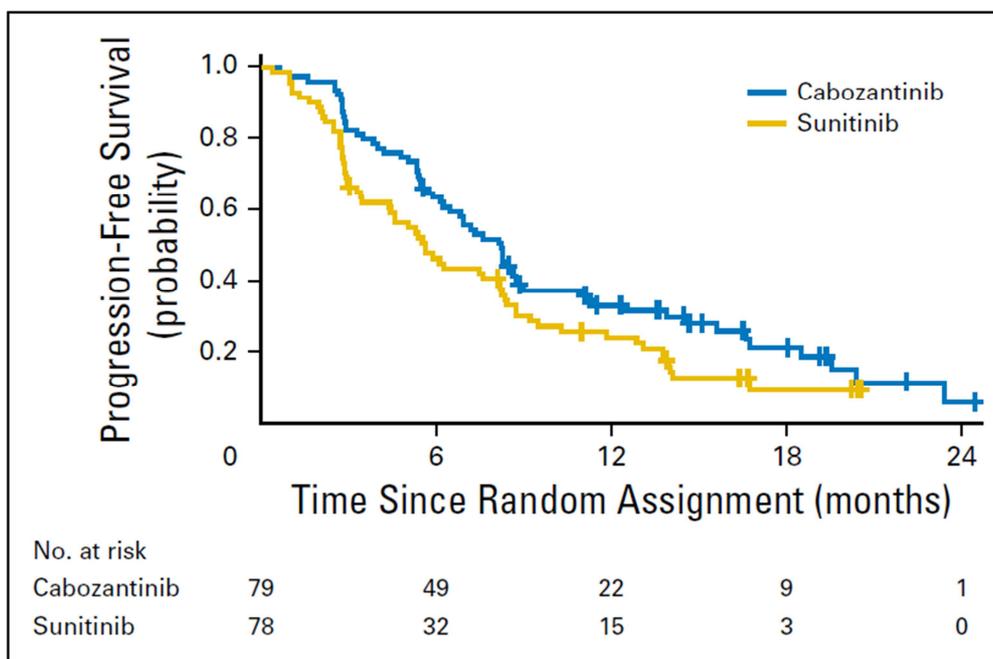
Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude CABOSUN

Caractéristiques démographiques	Nombre de patients (%)	
	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
Age médian (min ; max)	63 (56-69)	64 (57-71)
Sexe n (%)		
Homme	66 (84%)	57 (73%)
Femme	13 (16%)	21 (27%)
Ethnicité, n (%)		
Caucasien	70 (89%)	75 (96%)
Africain et Afro-américain	3 (4%)	2 (3%)
Autre	7 (9%)	1 (1%)
Score de performance ECOG n (%)		
0	36 (46%)	36 (46%)
1	33 (42%)	32 (41%)
2	10 (13%)	10 (13%)
Risque IMDC		
Intermédiaire	64 (81%)	63 (81%)
Elevé	15 (19%)	15 (19%)
Métastases osseuses n (%)		
Oui	29 (37%)	28 (36%)
Non	50 (63%)	50 (64%)
Antécédent de néphrectomie		
Oui	57 (72%)	60 (77%)
Non	22 (28%)	18 (23%)
Statut MET		
Positif	32 (41%)	30 (38%)
Négatif	39 (49%)	30 (38%)
Manquant	8 (10%)	18 (23%)
Diamètre moyen des lésions (RECIST) selon l'investigateur (cm)	7,2 (4,3 ; 11,7)	8,1 (4,7 ; 13,4)
Nombre de sites métastatiques selon l'investigateur n (%)		
1	17 (22%)	26 (33%)
2	37 (47%)	20 (26%)
≥ 3	25 (32%)	32 (41%)
Sites métastatiques selon l'investigateur n (%)		
Ganglions	45 (57%)	42 (54%)
Foie	55 (70%)	54 (69%)
Poumon	15 (19%)	20 (26%)
Os	31 (39%)	30 (38%)
SNC/ Cerveau	3 (4%)	2 (3%)

► Critères de jugement principal : SSP évaluée par l'investigateur

Lors de l'analyse principale après l'observation de 123 événements (progression radiologique ou décès), la médiane de SSP a été de 8,2 mois (IC_{95%} [6,2 ; 8,8]) dans le groupe cabozantinib et de 5,6 mois (IC_{95%} [3,4 ; 8,1]) dans le groupe sunitinib, soit un gain absolu de 2,9 mois : HR=0,66, IC_{95%} [0,46 ; 0,95] ; p=0,012, voir figure 1.

Figure 1 : analyse principale de la SSP (population ITT)



Source : publication de l'étude CABOSUN¹⁰

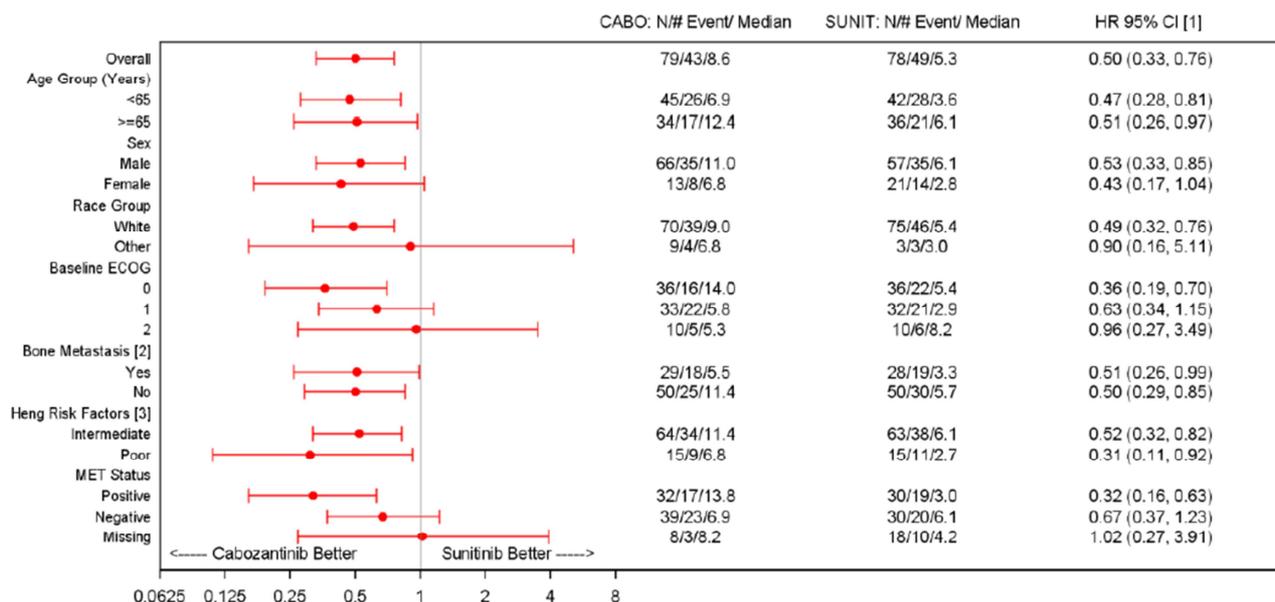
► Analyses supplémentaires du critère de jugement principal (SSP)

Les données supplémentaires utilisant les règles de censure recommandées par les agences réglementaires ainsi que l'analyse des imageries par un CRI sont rapportées dans le tableau 2 ci-dessous. Celles-ci sont cohérentes avec l'analyse principale, des variations conséquentes dans l'estimation du HR sont toutefois observées.

Tableau 2 : analyses supplémentaires de la SSP

	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
Survie sans progression (SSP) évaluée rétrospectivement par un CRI (règles de censure de la FDA)		
SSP médiane (IC 95%), mois	8,6 (6,8 ; 14,0)	5,3 (3,0 ; 8,2)
HR (IC95%), stratifié	0,48 (0,31 ; 0,74)	
p, test du log-rank bilatéral, stratifié	p= 0,0008	
Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur (règles de censure de la FDA)		
SSP médiane (IC 95%), mois	8,3 (6,5 ; 12,4)	5,4 (3,4 ; 8,2)
HR (IC 95%), stratifié	0,56 (0,37 ; 0,83)	
p, test du log-rank bilatéral, stratifié	p= 0,0042	
Survie sans progression (SSP) évaluée rétrospectivement par un CRI (règles de censure de l'EMA)		
SSP médiane (IC 95%), mois	8,6 (6,2 ; 14,0)	5,3 (3,0 ; 8,2)
HR (IC 95%), stratifié	0,48 (0,32 ; 0,73)	
p, test du log-rank bilatéral, stratifié	p= 0,0005	

Des analyses en sous-groupes à visée exploratoire ont également été réalisées et sont rapportées dans le forest plot ci-dessous. Ces données suggèrent notamment un gain en survie sans progression plus important dans les tumeurs MET positives. Toutefois, ces données exploratoires ne permettent pas de démontrer un intérêt clinique particulier du cabozantinib dans ce type de tumeurs. Des données supplémentaires sont nécessaires afin de justifier une recherche systématique du statut MET en pratique clinique.



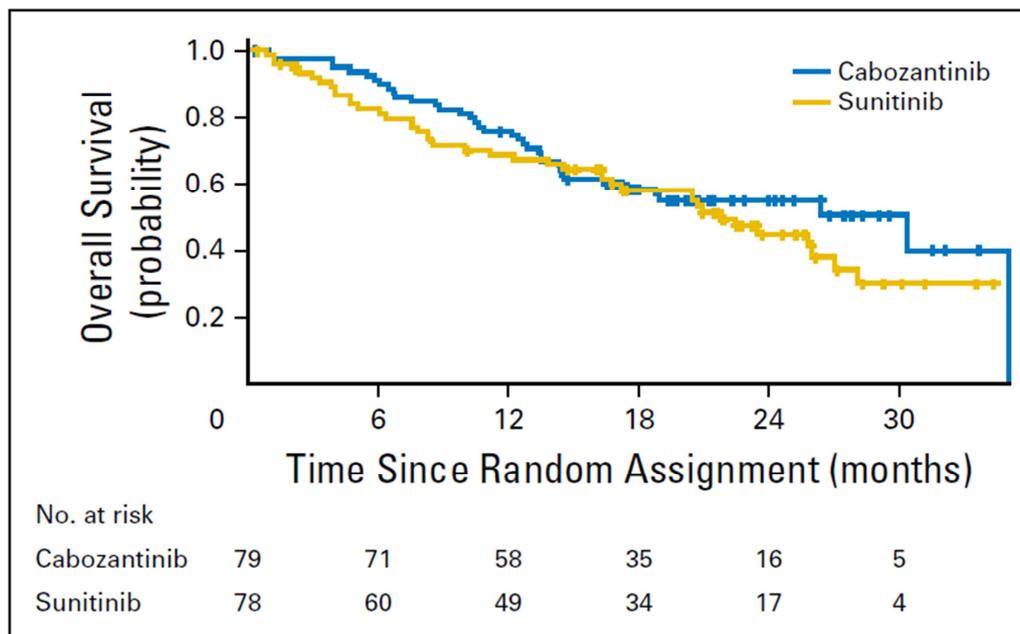
► Critères de jugement secondaires

- *Survie globale*

Lors de l'analyse réalisée par le groupe Alliance, après un suivi médian de 21,4 mois aucune différence n'avait été observée entre les deux groupes. Au total, 37 décès étaient survenus dans le groupe cabozantinib et 41 dans le groupe sunitinib. La médiane de survie globale était de 30,3 mois dans le groupe cabozantinib (IC_{95%} [14,6 ; 35,0]) versus 21,8 mois (IC_{95%} [16,3 ; 27,0]) dans le groupe sunitinib : HR=0,80 (IC_{95%} [0,5 ; 1,26]), NS, voir figure 2.

Les résultats issus d'une analyse supplémentaire réalisée par le laboratoire en janvier 2017 après un suivi médian de 28,9 mois sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale : HR=0,74 (IC_{95%} [0,47 ; 1,14]), NS.

Figure 2 : survie globale (analyse principale - population ITT)



Source : publication de l'étude CABOSUN¹⁰

- Pourcentage de réponse objective

Des pourcentages de réponse objective plus élevés dans le groupe cabozantinib que dans le groupe sunitinib ont été observés dans les analyses par l'investigateur ainsi que dans l'analyse rétrospective par le CRI. Aucune réponse complète n'a toutefois été observée dans les analyses par le CRI quel que soit le groupe de traitement, voir tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3: pourcentage de réponse globale (population évaluable)

	Cabozantinib (N=79)	Sunitinib (N=78)
Pourcentage de réponse objective évalué par le CRI		
Meilleure réponse n (%)		
Réponse complète (RC)	0	0
Réponse partielle (RP)	16 (20)	7 (9)
Maladie stable (MS)	43 (54)	30 (38)
Maladie progressive (MP)	14 (18)	23 (29)
Non évaluable ou donnée manquante	6 (8)	18 (23)
Pourcentage de réponse objective (PRO) ^d		
n (%)	16 (20)	7 (9)
IC 95%	(12,0 ; 30,8)	(3,7 ; 17,6)
Différence entre les traitements (IC 95%)		
p	11,3 (0,4 ; 22,2) 0,0406	
Pourcentage de réponse objective évalué par l'investigateur		
Meilleure réponse n (%)		
Réponse complète (RC)	1 (1)	0
Réponse partielle (RP)	25 (32)	9 (12)
Maladie stable (MS)	34 (43)	29 (37)
Maladie progressive (MP)	14 (18)	19 (24)
Non évaluable ou donnée manquante	5 (7)	21 (27)
Pourcentage de réponse objective		
n (%)	26 (33)	9 (12)
IC 95%	(22,7 ; 44,4)	(5,4 ; 20,8)
Différence entre les traitements (IC 95%)		
p	21,4 (8,8 ; 33,9) 0,0010	

Tableau 4 : études sélectionnées par la revue systématique de la littérature

Etude	Interventions	Design
Choueri et al. 2017 (étude CABOSUN)	Cabozantinib vs. Sunitinib	Etude de phase II, randomisée, en ouvert.
Eichelberg et al. 2015 (étude SWITCH)	Sunitinib + sorafenib vs. Sorafenib+sunitinib	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, comparant deux interventions séquentielles.
Tomita et al. 2015 (étude CROSS-J-RCC)	Sunitinib vs. sorafenib	Etude de phase II, non randomisée, en ouvert.
Motzer et al. 2013 (étude TIVO-1)	Tivozanib vs. sorafenib	Etude de phase III, randomisée, en ouvert.
Motzer et al. 2013 (étude COMPARZ)	Pazopanib vs. sunitinib	Etude de phase III, randomisée, en ouvert.
Negrier et al. 2011 (étude TORAVA)	Sunitinib vs. Bévacicumab + interféron alfa	Etude de phase III, randomisée, en ouvert.
Negrier et al. 2010 (étude TARGET)	Sorafenib vs. placebo	Etude de phase III, randomisée, double aveugle.
Sternberg et al. 2010	Pazopanib vs. placebo	Etude de phase III, randomisée, double aveugle.
Escudier et al. 2009	Sorafenib vs. Interféron alpha	Etude de phase II, randomisée, en ouvert.
Motzer et al. 2009 et 2007	Sunitinib vs. Interféron alpha	Etude de phase III, randomisée, en ouvert.
Rini et al. 2008	Bevacizumab + interféron alpha vs. Interféron alpha	Etude de phase III, randomisée, en ouvert.
Escudier et al. 2007	Bevacizumab + interféron alpha vs. Interféron alpha	Etude de phase III, randomisée, double aveugle.
Hudes et al. 2007	Temsirolimus vs. Interféron alpha	Etude de phase III, randomisée, en ouvert.

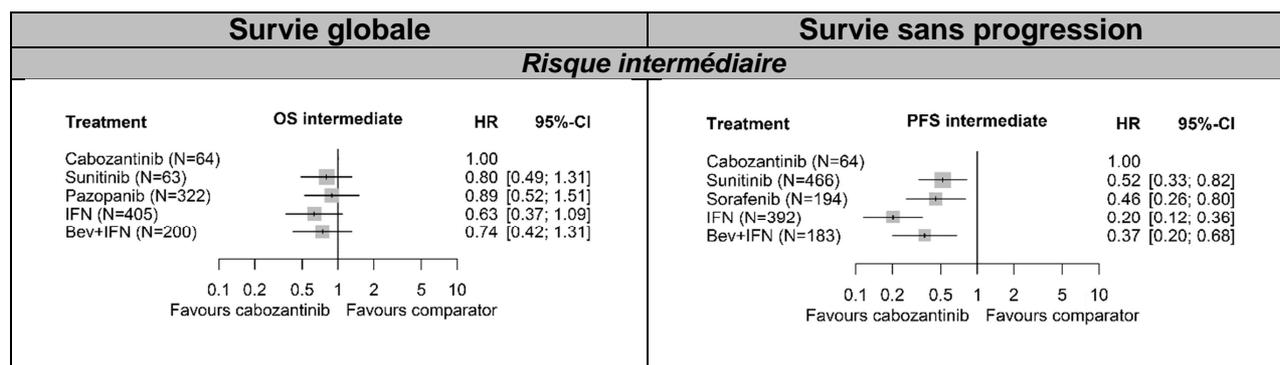
La méta-analyse en réseau a été effectuée en utilisant 3 méthodes statistiques différentes. La méthode principale a comparé les HR en utilisant un modèle à effet fixe. Cette méthode fait l'hypothèse d'une proportionnalité des HR maintenue au cours du temps pour la SG et la SSP, ce qui n'était pas vérifié dans certaines études. Deux autres méthodes ont été utilisées :

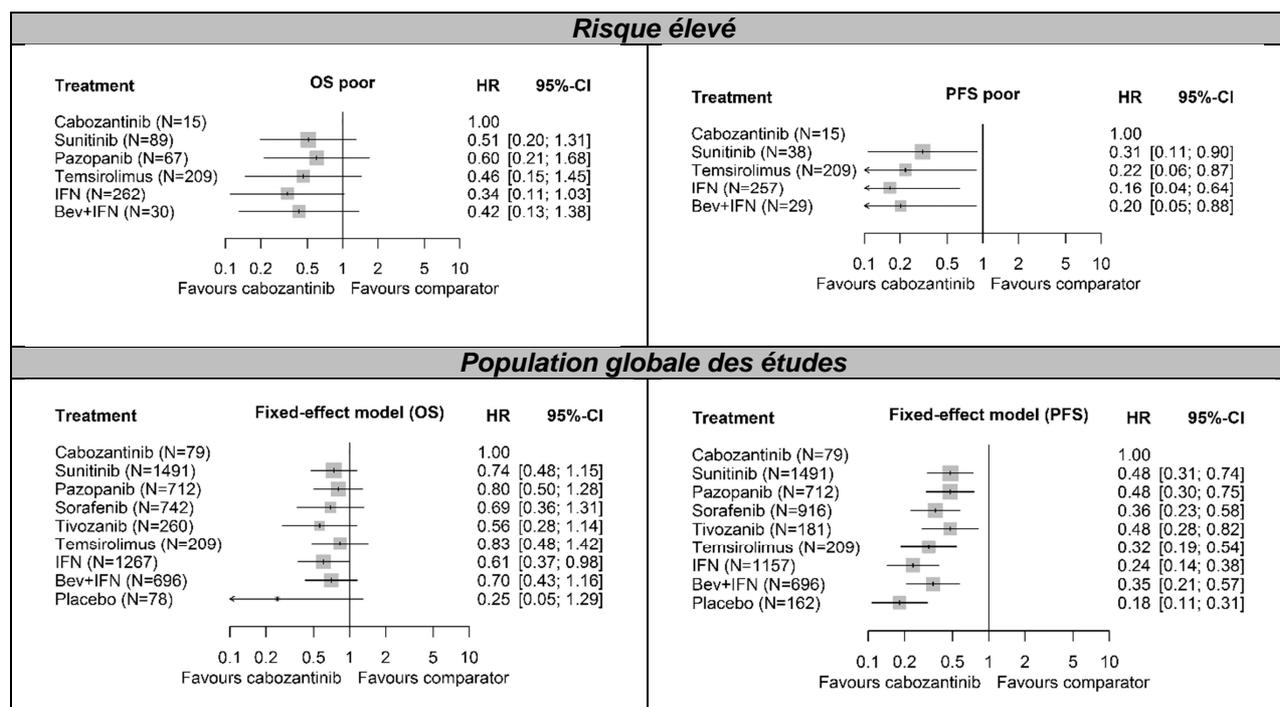
- Comparaison des courbes de survie utilisant un modèle bayésien avec modèle à effet fixe.
- Comparaison des courbes de survie utilisant un modèle à effet aléatoire, avec la proportion de patients présentant un risque intermédiaire ou élevé à l'inclusion comme covariable.

Les caractéristiques des patients sont hétérogènes d'une étude à l'autre, essentiellement en raison de l'exclusion des patients au pronostic favorable dans l'étude CABOSUN. La méta-analyse a donc été réalisée par sous-groupe : chez les patients à risque intermédiaire, à risque élevé et sur l'ensemble des populations de l'étude.

► Résultats

Cette analyse suggère la supériorité du cabozantinib versus toutes les alternatives (pertinentes ou non pertinentes) de 1^{ère} ligne en termes de SSP et l'absence de différence en termes de SG quelle que soit la méthode statistique utilisée. Les résultats issus de la méthodologie principale sont résumés dans les figures ci-dessous.





09.2 Qualité de vie

Aucune analyse de qualité de vie n'a été prévue dans l'étude CABOSUN et dans la méta-analyse de comparaison indirecte.

Le laboratoire a déposé les résultats d'analyses post-hoc et non publiés utilisant la méthode Q-TWIST (combinant la survie du patient et les événements indésirables) et la variation du score ECOG. En raison de la faiblesse méthodologique de ces analyses, du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de validation de ces outils pour la mesure de la qualité de vie des patients atteints d'un carcinome rénal, ces données ne seront pas présentées.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues des essais cliniques

9.3.1.1 Données issues de l'étude comparative CABOSUN

Les données de tolérance issues de l'étude CABOSUN, sont résumées dans le tableau 5 ci-dessous. La presque totalité des patients de cette étude a présenté au moins un événement indésirable (EI) : 96% dans le groupe cabozantinib et 99% dans le groupe sunitinib. Le nombre d'EI de grades 3 ou plus, d'EI grave et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été comparable entre les deux groupes. Plus de patients du groupe cabozantinib que du groupe sunitinib ont eu une réduction ou une interruption temporaire de dose (81% versus 76%).

Tableau 5 : données de tolérance de l'étude CABOSUN

	Cabozantinib (n=78)	Sunitinib (n=72)
Au moins un EI, n (%)	75 (96)	71 (99)
Au moins un EI de grades 3 ou 4, n (%)	53 (68)	47 (65)
Au moins un EI de grade 5, n (%)	4 (5,1)	9 (13)
Au moins un EI grave, n (%)	38 (49)	37 (51)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	16 (21)	16 (22)
Patients ayant eu une modification de dose, n (%)	63 (81)	55 (76)

► Événement indésirables de grades 3 ou 4

Les EI de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans le groupe cabozantinib ont été : hypertension (28% dans le groupe cabozantinib versus 21% dans le groupe sunitinib), diarrhée (10% versus 11%), hyponatrémie (9% versus 8,3%), hypophosphatémie (9% versus 6,9%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (7,7% versus 4,2%), embolie¹⁵ (7,7% versus 0%), fatigue (6,4% versus 17%), augmentation des ALAT (5,1% versus 0%), diminution de l'appétit (5,1% versus 1,4%), hypotension (5,1% versus 1,4%), douleur (5,1% versus 0%), stomatite (5,1% versus 5,6%) et syncope (5,1% versus 0%).

► Décès

Au 15 septembre 2016, 81 décès ont été rapportés : 38 patients (49 %) dans le groupe cabozantinib, et 43 patients (60 %) dans le groupe sunitinib.

Deux patients du groupe cabozantinib et 4 patients du groupe sunitinib sont décédés en raison d'un EI (grade 5) considéré comme lié au traitement. Ces EI ont été les suivants :

- Dans le groupe cabozantinib : insuffisance rénale aigue, sepsis.
- Dans le groupe sunitinib : sepsis, angiopathie, insuffisance respiratoire et mort subite.

9.3.1.2 Données issues de la méta-analyse de comparaison indirecte

Le laboratoire n'a pas fourni de comparaison indirecte formalisée en termes de tolérance entre CABOMETYX et les autres traitements pris en compte dans la comparaison indirecte portant sur l'efficacité.

9.3.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	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) Ostéonécrose
Risques importants potentiels	Insuffisance rénale Hépatotoxicité Embryotoxicité
Informations manquantes	Utilisation dans la population pédiatrique Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique Carcinogénicité

09.4 Résumé & discussion

L'évaluation du cabozantinib chez les patients atteints d'un carcinome avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traité au préalable (1^{ère} ligne), repose principalement sur une étude de supériorité de phase II randomisée, en ouvert comparative versus sunitinib (étude CABOSUN) et sur une méta-analyse de comparaison indirecte versus les autres alternatives utilisables en 1^{ère} ligne.

¹⁵ Inclus : embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, AVC, thrombose de l'artère axillaire, et thrombose de la carotide interne gauche.

Efficacité

- Etude CABOSUN^{10 11}

Cette étude a été réalisée par le groupe ALLIANCE non titulaire de l'AMM de CABOMETYX. Elle a inclus 157 patients (79 dans le groupe cabozantinib et 78 dans le groupe sunitinib) atteints d'un carcinome à cellules rénales comportant un contingent de cellules claires à risque intermédiaire (81%) ou élevé (19%). Il s'agissait majoritairement d'hommes (78%), âgé en moyenne de 63 ans et en bon état général (score ECOG de 0 ou 1 dans 87% des cas).

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe cabozantinib que dans le groupe sunitinib : 8,2 mois versus 5,6 mois : HR=0,66, IC_{95%} [0,46 ; 0,95] ; p=0,012. Le risque α unilatéral prévu pour cette analyse principale était de 12%, soit un risque d'erreur consenti supérieur au seuil communément admis (2,5% en unilatéral).

Afin de répondre aux exigences des autorités réglementaires pour l'obtention d'une AMM, le laboratoire a réalisé des analyses rétrospectives supplémentaires par un comité de relecture indépendant (relecture en aveugle) et en utilisant les règles de censures recommandées¹⁶. Ces analyses supplémentaires ont été planifiées dans un plan d'analyses statistiques préparé après la publication des résultats par le groupe ALLIANCE mais avant la relecture centralisée indépendante. Les résultats de ces analyses sont cohérents avec ceux de l'analyse principale avec toutefois des hazards ratio variables : HR=0,66 [0,46 ; 0,95] dans l'analyse principale, HR=0,56 [0,37 ; 0,83] dans l'analyse avec les règles de censure recommandées et HR=0,48 [0,31 ; 0,74] dans l'analyse par le comité de relecture avec les règles de censure recommandées.

Aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence entre les deux groupes, quelle que soit l'analyse considérée (critère secondaire sans ajustement lié aux analyses multiples). Aucune collecte de données de qualité de vie n'était prévue au protocole.

- Méta-analyse de comparaison indirecte¹²

La méta-analyse en réseau suggère la supériorité du cabozantinib versus pazopanib, temsirolimus, sorafénib, tivozanib, bévacicumab + interféron, interféron seul et interleukine IL-2 en termes de survie sans progression chez des patients à risque intermédiaire ou élevé sans différence en termes de survie globale.

Les conclusions de cette méta-analyse sont toutefois limitées par l'hétérogénéité des patients inclus (essentiellement due à l'exclusion de patients de bon pronostic dans l'étude CABOSUN). Cette méta-analyse repose sur une revue systématique de la littérature réalisée en 2017, par conséquent elle n'inclut pas les données publiées en 2018 concernant l'association nivolumab + ipilimumab ayant récemment obtenu l'AMM dans cette indication. Par ailleurs, le tivozanib et l'interféron seul ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents de cabozantinib. Ces spécialités ne sont en effet pas recommandées à ce stade de la maladie et le tivozanib a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 7 novembre 2018).

Tolérance

Les données dans cette extension d'indication sont cohérentes avec le profil de tolérance déjà connu du cabozantinib. Dans l'étude CABOSUN, le nombre d'événement indésirable (EI), d'EI de grades 3 ou plus, d'EI grave et d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été comparables entre les deux groupes. Plus de patients du groupe cabozantinib que du groupe sunitinib ont toutefois eu une réduction ou une interruption temporaire de dose (81% versus 76%). Les risques importants identifiés au PGR de CABOMETYX restent : 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) et ostéonécrose.

¹⁶ Les patients ayant reçu un traitement antinéoplasique non autorisé par le protocole ou ayant des données manquantes d'imageries n'ont pas été censurés de l'analyse principale conduite par le groupe ALLIANCE.

Discussion

La Commission souligne la fragilité méthodologique de cette étude : phase II réalisée en ouvert, choix d'un risque d'erreur consenti à 12% en unilatéral (5 fois supérieur au seuil communément admis à 2,5%) avec une analyse principale de la survie sans progression évaluée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations.

Outre ces réserves méthodologiques majeures la Commission souligne les éléments de discussion et les réserves suivants :

- Le comparateur (sunitib) est considéré comme acceptable, bien qu'au moment de l'étude le temsirolimus était l'option privilégiée chez les patients au pronostic défavorable (19% des patients de l'étude). Seules des données de comparaison indirecte basées sur des sous-groupes exploratoires sont disponibles pour documenter l'efficacité du cabozantinib versus ce comparateur.
- L'étude CABOSUN n'a inclut que des patients atteints d'un carcinome rénal avec un contingent à cellules claires. Aucune donnée n'est disponible dans les autres sous types histologiques.
- Le cabozantinib n'a pas été supérieur au sunitinib en termes de survie globale, critère de jugement de choix pour apprécier l'intérêt clinique d'un médicament en oncologie dans les stades avancés où le pronostic vital est engagé à court terme. Par ailleurs, les traitements ultérieurs reçus ne correspondant pas aux traitements désormais recommandés, les médianes de survie globale ne sont pas représentatives de la pratique clinique actuelle,
- Enfin, aucune analyse de qualité de vie n'a été prévue dans cette étude.

Au total, prenant en compte les incertitudes sur la supériorité du cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression (gain absolu de 2,6 mois) au vu des nombreuses faiblesses méthodologiques de l'étude pivot et l'absence de différence en termes de survie globale entre les deux traitements, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité. Faute de données, un impact du cabozantinib sur la qualité de vie n'est pas attendu. En conséquence, CABOMETYX n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Dans le dossier déposé par IPSEN, aucune étude clinique susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication n'est mentionnée.

010 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE^{5 6 7 8}

La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. La classification IMDC a été développée et validée pour les patients naïfs de traitements. Celle-ci tient compte du délai entre le diagnostic et l'initiation d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Avant l'AMM du CABOMETYX et de l'association OPDIVO+YERVOY, les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient les suivants :

- Le sunitinib (SUTENT), l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron ou le pazopanib (VOTRIENT) chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire.
- Le temsirolimus (TORISEL) chez les patients en situation de mauvais pronostic.

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

En 2018, les recommandations américaines (NCCN) et Européenne (EAU) ont été actualisées suite à l'arrivée de nouveaux traitements. L'association nivolumab (OPDIVO) + ipilimumab

(YERVOY) est désormais l'option préférentielle recommandée en 1^{ère} ligne chez les patients à risques intermédiaire ou élevé d'après ces deux sociétés savantes. Le cabozantinib, le sunitinib et le pazopanib sont cités comme alternatives thérapeutiques à cette association.

FOTIVDA (tivozanib) a l'AMM depuis 2017 dans « traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé ». Toutefois, dans son avis du 7 novembre 2018, la Commission a considéré que le SMR de cette spécialité était insuffisant pour justifier de sa prise en charge par la solidarité nationale. Par ailleurs, il n'est pas recommandé par les sociétés savantes chez les patients naïfs de traitement.

Place de CABOMETYX dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression, avec un gain absolu modeste (+ 2,6 mois HR=0,66, IC95% [0,46 ; 0,95] ; p=0,0012) et de pertinence clinique discutable en l'absence de différence sur la survie globale (critère de jugement secondaire),
- dans un contexte de forte incertitude sur cette démonstration au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques de l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté, avec une analyse principale réalisée par l'investigateur, et en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations),
- et l'absence d'avantage par rapport sunitinib en termes de tolérance ou de qualité de vie,

la Commission considère qu'une perte de chance pour le patient de recevoir CABOMETYX ne peut être exclue et que l'utilisation du sunitinib ou des alternatives par rapport au cabozantinib doit donc être privilégiée.

Par conséquent, CABOMETYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Il conserve une place dans les carcinomes avancés à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF (cf. avis du 11 janvier 2017).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein à cellules claires est une maladie 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 du cabozantinib dans cette extension d'indication est mal établi compte tenu des nombreuses limites méthodologiques des données disponibles et des incertitudes associées (étude de phase II en ouvert, risque d'erreur consenti supérieur au seuil communément accepté et analyse principale réalisée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conforme aux recommandations).
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ CABOMETYX n'a pas place dans la stratégie thérapeutique du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement (cf. paragraphe 10).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du rein à cellules claires avancé à risque intermédiaire ou élevé,
 - son incidence estimée à environ 6 000 patients en France,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - de l'absence de réponse à ce besoin médical (absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et aucun impact positif sur la qualité de vie attendu),
 - et de l'absence d'impact du cabozantinib sur l'organisation des soins
- CABOMETYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CABOMETYX est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le « traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement » compte tenu des fortes incertitudes sur la démonstration d'efficacité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques identifiées dans l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté avec une analyse principale réalisée par l'investigateur en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations).

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement » et aux posologies de l'AMM.