

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CABOMETRYX (cabozantinib), inhibiteur de tyrosine kinase

 **Intérêt clinique important dans le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients en un bon état général (ECOG 0-1) et avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique.**

 **Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques.**

L'essentiel

- CABOMETRYX a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités par sorafénib.
- Les données disponibles, principalement issues d'une étude de phase III, dans une population très sélectionnée, démontrent un gain modeste en termes de survie globale (+2,2 mois) sans donnée robuste sur la qualité de vie par rapport aux soins de support et au détriment d'une tolérance dégradée.
- Cette étude a exclu les patients ayant un état général dégradé (ECOG >1) et une fonction hépatique altérée (Child-Pugh B ou C).

Indication préexistante *

- CABOMETRYX a aussi l'AMM dans le traitement du carcinome rénal avancé (CCR) (pour plus de précisions, cf. RCP).

Stratégie thérapeutique

- Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement curatif (chirurgie, transplantation, ablation par radiofréquence), un traitement systémique peut être proposé avec comme objectif d'augmenter la survie des patients. Il s'agit, généralement au stade multinodulaire (stade BCLC B), de la chimio-embolisation intra-artérielle. En cas d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-1) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par NEXAVAR (sorafénib) est préconisé.
- En deuxième ligne de traitement, chez les patients de stade BCLC B ou C prétraités par sorafénib, le traitement par régorafénib (STIVARGA) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association aux soins de support, en termes de survie globale (+2,8 mois) chez des patients en bon état général (ECOG 0-1), avec une fonction hépatique préservée et ayant bien toléré le traitement antérieur par sorafénib.
- Pour les patients prétraités par sorafénib et ne pouvant pas recevoir régorafénib, ainsi que ceux avec une maladie très avancée (BCLC D), un état général détérioré ou une fonction hépatique très altérée, seuls les soins de support doivent être envisagés.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
CABOMETRYX est un traitement de 2^e ligne thérapeutique chez les adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib, en bon état général (ECOG 0-1) et avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A). Aucune donnée spécifique n'est disponible avec CABOMETRYX chez les patients ayant mal toléré leur traitement antérieur par sorafénib. Il doit être associé aux soins de support.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

A ce stade de la maladie, sa prescription doit être validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. En raison de son profil de tolérance, une surveillance étroite des patients est également recommandée.

Faute de donnée clinique, CABOMETRYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec un état général dégradé ou une fonction hépatique altérée.

Données cliniques

- L'évaluation de cabozantinib dans cette extension d'indication repose sur une étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo en ajout des soins de support réalisée chez 707 patients atteints d'un CHC, avec une fonction hépatique non altérée (Child Pugh A) et un état général préservé (ECOG 0-1).
- L'ajout du cabozantinib aux soins de support a permis d'allonger la médiane de survie globale (critère de jugement principal) : 10,2 mois (IC95% [9,1 ; 12,0]) dans le groupe cabozantinib et 8,0 mois (IC95% [6,8 ; 9,4]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,2 mois en faveur de cabozantinib ; HR=0,76 IC95% [0,63 ; 0,92], p=0,0049. Aucune conclusion formelle ne peut être retenue concernant les analyses exploratoires de qualité de vie.
- L'apport thérapeutique ne peut pas être évalué chez les patients avec un état général dégradé et une fonction hépatique altérée. En effet, ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude. Par ailleurs aucune donnée spécifique n'est disponible avec cabozantinib chez les patients ayant mal toléré leur traitement antérieur par sorafénib
- Le profil de tolérance a été différent dans le groupe cabozantinib comparé au groupe placebo notamment en termes d'événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 (68% vs 36%), d'EI ayant conduit à une modification de dose ou une interruption temporaire du traitement (89% vs 40%) ou à l'arrêt du traitement (21% vs. 4,2%).

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes hospitaliers en cancérologie et oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CABOMETRYX est :
 - important chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A),
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques
- Chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), CABOMETRYX apporte, au même titre que STIVARGA, une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de ces patients.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 juillet 2019 (CT-17554) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »