

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

cabozantinib

**CABOMETRYX 20 mg, 40 mg, et
60 mg,****comprimés pelliculés****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

- **Cancer de la thyroïde**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de cancer de la thyroïde différencié localement avancé ou métastatique, non opérable et insensible au traitement par iode radioactif, l'indication d'un traitement systémique peut être discutée en présence d'une maladie avec métastases volumineuses et progressive.

En 2014, le NEXAVAR (sorafénib), a obtenu une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif, puis ce fut un an plus tard le LENVIMA (lenvatinib) dans cette même indication.

Les dernières recommandations américaines du NCCN de 2022⁶ proposent le CABOMETRYX (cabozantinib) après progression avec un traitement par LENVIMA (lenvatinib) et/ou NEXAVAR (sorafénib) pour les formes agressives et/ou symptomatiques (catégorie 1), et les recommandations européennes de l'ESMO⁷ de 2022 considèrent de la même façon, que le cabozantinib est une option thérapeutique chez les patients avec un cancer différencié avancé/métastatique,

réfractaires à l'iode radioactif et en progression et/ou symptomatique, après un traitement antérieur par IMK avec lenvatinib ou sorafenib (catégorie [I, A]).

Place du médicament

CABOMETRYX (cabozantinib) est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

Recommandation particulière

La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CABOMETRYX (cabozantinib) par des centres de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	CABOMETRYX est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration dans une étude COSMIC-311 de phase III, randomisée, en double aveugle, d'une supériorité de CABOMETRYX (cabozantinib) par rapport au placebo en termes de survie sans progression (SSP) avec un HR = 0,22 (IC 96 % [0,13 ; 0,36]; p<0,0001). – du caractère acceptable du comparateur (placebo) du fait de l'utilisation presque exclusive en pratique clinique en France du LENVIMA (lenvatinib) en 1ère ligne de traitement (selon expert), <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence de démonstration d'une supériorité sur le taux de réponse (deuxième critère principal de l'étude), – de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude), – de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie, – un profil de tolérance marqué par la survenue d'événements indésirables graves chez un tiers des patients et de grades ≥ 3 chez environ la moitié des patients, <p>la Commission de la transparence considère que CABOMETRYX (cabozantinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.</p>
ISP	CABOMETRYX (cabozantinib) n'est pas susceptible d'apporter un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	CABOMETRYX (cabozantinib) est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.
Population cible	La population cible peut être estimée au maximum à 200 patients.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Indications	5
3. Posologie	5
4. Besoin médical	6
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	10
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité	11
7.2 Qualité de vie	18
7.3 Tolérance	19
7.4 Résumé & discussion	23
7.5 Programme d'études	25
8. Place dans la stratégie thérapeutique	26
9. Conclusions de la Commission	26
9.1 Service Médical Rendu	26
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	27
9.3 Population cible	28
10. Autres Recommandations de la Commission	29
11. Informations administratives et réglementaires	30
12. Annexe	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de CABOMETRYX (cabozantinib) sous forme de comprimés pelliculés de 20 mg, 40 mg ou 60 mg, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « *en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur* ».

CABOMETRYX (cabozantinib) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication évaluée le 29/04/2022.

Le cabozantinib est un inhibiteur de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) qui a été identifié notamment comme inhibiteur des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial).

A noter que le cabozantinib sous le nom de spécialité COMETRIQ (non commercialisée en France à ce jour) a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau IV dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'adulte, localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable.

Les spécialités CABOMETRYX (cabozantinib) sous forme de comprimés et COMETRIQ (cabozantinib) sous forme de gélules ne sont pas bioéquivalentes et ne peuvent pas être interchangeables.

2. Indications

« *Carcinome à cellules rénales (CCR)*

CABOMETRYX est indiqué en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé (CCR) :

- en traitement de première ligne chez les patients adultes avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (voir rubrique 5.1 du RCP),
- chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (voir rubrique 5.1 du RCP).

CABOMETRYX, en association avec le nivolumab, est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP).

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

CABOMETRYX est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib. »

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)

CABOMETRYX est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur. »

3. Posologie

« *Posologie*

Les comprimés de CABOMETRYX et les gélules de cabozantinib ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables (voir rubrique 5.2 du RCP).

CABOMETYX en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales (CCR), carcinome hépatocellulaire (CHC) et carcinome thyroïdien différencié (CTD), la dose recommandée de CABOMETYX 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. [...].

Modifications du traitement

La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la dose (voir tableau 1 du RCP).

En cas de réduction de la dose en monothérapie, 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 [...] ».

4. Besoin médical

Le cancer de la thyroïde représente 1,3% de l'ensemble des cancers chez l'homme et 4,5% chez la femme. Il y a eu 10 665 nouveaux cas en France en 2018, dont 76% sont diagnostiqués chez les femmes. L'incidence a fortement augmenté entre 1990 et 2018 chez l'homme comme pour la femme. Dans le même temps, la mortalité par cancer de la thyroïde, déjà basse en 1990, a décliné¹.

Il existe plusieurs types histologiques de cancer de la thyroïde. Les trois principales formes histologiques sont les formes différenciées (qui représentent plus de 90% des cas), les formes médullaires (4%) et les formes anaplasiques (2%).

Les cancers différenciés de la thyroïde (issus de cellules folliculaires) sont de bon pronostic (survie relative à 5 ans proche de 95%) et comportent des formes² :

- papillaires (> 80% des cas) ;
- folliculaires/vésiculaires (5 à 10% des cas) y compris le cancer à cellules de Hürthle considéré comme une variante bien que son pronostic soit plus péjoratif³ et qu'il soit moins sensible au traitement par l'iode 131 ;
- histologiques rares qui ont un pronostic plus péjoratif.

La prise en charge thérapeutique initiale des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est adaptée au niveau du risque, défini par la classification TNM et par le type histologique de la tumeur :

- la thyroïdectomie totale est le traitement de choix dans la majorité des cas ;

¹ Colonna M, Guizard A-V, Schwartz C, Borson-Chazot F, Lecoffre C, de Brauer C et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Thyroïde. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, décembre 2020, 12 p. Disponible à partir des URL : <https://www.e-cancer.fr/> et <https://www.santepubliquefrance.f>

² Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. déc 2019;30(12):1856-83.

- l'irathérapie (radiothérapie interne vectorisée par l'iode-131) n'est indiquée systématiquement que chez les patients à haut risque et dans les formes métastatiques ;
- la place de la radiothérapie externe est limitée, et son indication, si elle se pose, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- il n'y a pas d'indication de la chimiothérapie dans le traitement initial.

Après thyroïdectomie totale, la substitution hormonale, pour pallier l'hypothyroïdie et freiner la sécrétion de la TSH, est indispensable pour tous les patients qu'il y ait eu ou non un traitement radioisotopique complémentaire. Elle peut être substitutive ou frénatrice.

En général, les formes papillaires ont un bon pronostic avec une survie à 5 ans d'environ 98%. Bien que la plupart des formes papillaires soient traitées avec succès par la chirurgie, l'irathérapie et l'hormonothérapie thyroïdienne, la rechute survient chez 5 à 20% des patients. Les métastases à distance surviennent chez moins de 10% des patients. Les métastases des cancers différenciés de la thyroïde peuvent être ganglionnaires, pulmonaires et osseuses.

Lorsque l'extension métastatique de la maladie s'associe au caractère réfractaire à l'iode radioactif, le taux de survie chute avec une survie médiane estimée à 6 ans³.

L'indication d'un traitement systémique peut être discutée en cas de métastases volumineuses et/ou progressive.

En 2014, le NEXAVAR (sorafénib), a obtenu une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif, puis ce fut un an plus tard le LENVIMA (lenvatinib) dans cette même indication.

La Commission de la transparence dans son avis du 2 décembre 2015⁴, avait considéré que LENVIMA (lenvatinib) apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et en progression, *au même titre que NEXAVAR⁵* (sorafénib). Tout en précisant dans « la place dans la stratégie thérapeutique » que LENVIMA (lenvatinib) constituait également une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib).

Les dernières recommandations américaines du NCCN⁶ de 2022 proposent le CABOMETYX (cabozantinib) après progression avec un traitement par LENVIMA (lenvatinib) et/ou NEXAVAR (sorafénib) pour les formes agressives et/ou symptomatiques (catégorie 1), et les recommandations européennes de l'ESMO⁷ de 2022 considèrent de la même façon, que le cabozantinib est une option thérapeutique chez les patients avec un cancer différencié avancé/métastatique, réfractaires à l'iode radioactif et en progression et/ou symptomatique, après un traitement antérieur par IMK avec lenvatinib ou sorafenib (catégorie [I, A]).

3 Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8) : 2892-9

4 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à LENVIMA (lenvatinib) en date du 2 décembre 2015 : Lien hypertexte vers l'avis.

5 HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à NEXAVAR (sorafenib) en date du 5 juin 2015 : lien hypertexte vers l'avis.

6 NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Version 2.2022.

7 ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Annals of Oncology* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.009>

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par LENVIMA (lenvatinib) après échec de NEXAVAR (sorafénib). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie après échec ou progression d'un premier traitement systémique.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de CABOMETRYX (cabozantinib) sont les traitements utilisés chez les patients ayant un cancer thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non-éligible à l'iode radioactif, en progression et en échec à un traitement systémique antérieur.

5.1 Médicaments

Actuellement les deux thérapies ciblées de la classe des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase possédant une AMM et constituant les traitements systémiques de référence, en première ligne de traitement, au stade localement avancé non opérable ou métastatique du carcinome thyroïdien différencié sont le lenvatinib et le sorafénib.

- *En deuxième ligne de traitement : après échec ou progression sous lenvatinib ou sorafenib*

La Commission dans son avis du 2 décembre 2015 a considéré que LENVIMA (lenvatinib) constituait également une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib). Ainsi LENVIMA (lenvatinib) peut être considéré comme un traitement de deuxième intention après échec du sorafénib et un CCP de CABOMETRYX (cabozantinib) après un traitement antérieur par sorafénib.

NOM Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
LENVIMA lenvatinib Eisai Limited	Oui	LENVIMA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif.	02/12/2015 (Inscription)	Important	La Commission considère que LENVIMA (lenvatinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et en progression, au même titre que NEXAVAR (sorafénib).	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Par ailleurs, RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu une AMM dans le cancer de la thyroïde avancé (hormis de type médullaire) et ayant une fusion du gène RET, qui nécessite un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib. Néanmoins, dans son avis du 2 juin 2021, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de cette spécialité était insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale. Par conséquent, RETSEVMO (selpercatinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

- Après un traitement antérieur systémique par lenvatinib il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent,
- et après un traitement antérieur par sorafénib, LENVIMA (lenvatinib) pourrait constituer un comparateur cliniquement pertinent, compte tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission en 2015⁴.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité CABOMETYX (cabozantinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant :

« CABOMETYX est indiqué dans le traitement des adultes et des enfants de 12 ans et plus atteints d'un carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif et progressif après un traitement antérieur ciblant le VEGFR. »

Comparativement au libellé approuvé par l'agence européenne du médicament (EMA), l'indication de CABOMETYX (cabozantinib) aux Etats-Unis inclut la population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans et est limitée aux patients ayant reçu antérieurement un traitement ciblant le VEGFR.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non, en attente de notification de l'AMM	NA
Allemagne	En cours	NA
Pays-Bas	Non, en attente de notification de l'AMM	NA
Belgique	Non, en attente de notification de l'AMM	NA
Espagne	Non, en attente de notification de l'AMM	NA
Italie	Oui	NA

7. Analyse des données disponibles

La demande d'extension d'indication de CABOMETYX (cabozantinib) repose sur les données issues de l'étude COSMIC-311, de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité du cabozantinib dans le traitement du carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode radioactif et progressif après un traitement antérieur ciblant le récepteur du VEGF.

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude COSMIC-311

Référence	COSMIC-311
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03690388
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du cabozantinib par rapport au placebo en termes de survie sans progression (SSP) et de taux de réponse objective (TRO) chez les patients présentant un carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode radioactif et ayant progressé après un traitement antérieur ciblant le récepteur du VEGF.
Type de l'étude	<p>Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, en groupe parallèles, ayant comparé le cabozantinib au placebo.</p> <p>La randomisation a été réalisée selon un ratio 2 :1 entre le bras cabozantinib et le bras placebo et était stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none">– le traitement préalable par lenvatinib (oui/non)– l'âge (≤ 65 ans versus > 65 ans).
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 27 février 2019</p> <p>Fin du recrutement pour la population ITT : 18 août 2020</p> <p>Date de gel de la base : 19 août 2020 – Cette date correspond à un suivi minimum de 6 mois chez les 100 premiers patients randomisés constituant la population OITT (population ITT pour l'analyse du taux de réponse objective).</p> <p>Fin du recrutement dans l'étude (population « ITT complète ») : 2 février 2021</p> <p>Etude conduite dans 89 centres et 25 pays (11 patients inclus en France).</p>
Principaux Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">– Diagnostic de carcinome thyroïdien différencié (CTD) confirmé par histologie ou cytologie, comprenant les sous-types suivants :– Carcinome papillaire, y compris les variantes histologiques telles que variante folliculaire, à cellules hautes, à cellules cylindriques, cribriforme-morulaire, solide, oxyphile, de type Warthin, trabéculaire, à stroma nodulaire de type fasciite, variante papillaire à cellules de Hürthle, et peu différenciées ;– Carcinome folliculaire y compris les variantes histologiques telles que cellules de Hürthle, cellules claires, insulaires et peu différenciées.– Maladie mesurable (critères RECIST 1.1) selon l'investigateur par tomographie /IRM, avec examen effectué au cours des 28 jours précédant la randomisation.– Précédemment traité ou considéré comme inéligible à un traitement par iode radioactif 131.

Référence	COSMIC-311
	<ul style="list-style-type: none"> – Précédemment traité par lenvatinib et/ou sorafénib (les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à 2 traitements antérieurs par ITK ciblant le récepteur du VEGF, parmi lesquels - mais pas exclusivement- le lenvatinib et le sorafénib). – Progression radiologique documentée selon l'investigateur (RECIST 1.1) pendant ou après un traitement par ITK ciblant le récepteur du VEGF, observée avant l'initiation de la ligne suivante de traitement antitumoral (qui pouvait être le traitement étudié). – Toxicités liées aux traitements antérieurs revenues à leur niveau initial ou à un grade ≤ 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5 [CTCAE v5]), à l'exception des événements indésirables non cliniquement significatifs et/ou stables sous soins de support. – Âge ≥ 16 ans. – Score de performance ECOG 0 ou 1. – Fonctions organiques et de la moelle osseuse adéquates, d'après les examens biologiques réalisés au cours des 10 jours précédant la randomisation (neutrophiles, plaquettes, hémoglobine, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, bilirubine, créatinine sérique ou clairance de la créatinine, ratio protéinurie/créatinine). – Administration d'un traitement supprimeur par thyroxine et taux de TSH (thyroid stimulating hormone) inférieur à la borne basse des valeurs de référence ou $<0,50$ mUI/L (la plus faible de ces deux valeurs) au cours des 28 jours précédant la randomisation (si le traitement hormonal substitutif était bien toléré, le taux-cible de TSH était $\leq 0,1$ mUI/L).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Traitement antérieur par cabozantinib, inhibiteur sélectif de BRAF (ex : vemurafenib, dabrafenib), plus de 2 ITK ciblant le récepteur du VEGF (ex : lenvatinib, sorafénib, sunitinib, pazopanib, axitinib, vandétanib), plus d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ex : thérapie ciblée anti-PD1 ou anti-PD-L1), plus d'un traitement de chimiothérapie systémique (en monothérapie ou en association). – Traitement par tout type de petite molécule inhibitrice de kinase au cours des 2 semaines précédant la randomisation ou au cours d'une période correspondant à 5 demi-vies de la molécule (la plus longue de ces 2 durées). – Traitement par anticorps à visée antitumorale ou chimiothérapie systémique au cours de 4 semaines précédant la randomisation. – Radiothérapie pour métastases osseuses au cours des 2 semaines ou autre radiothérapie au cours des 4 semaines précédant la randomisation. – Métastases cérébrales connues ou maladie épidurale (sauf si prise en charge adéquate par radiothérapie et/ou chirurgie et stable depuis au moins 4 semaines avant randomisation). – Traitement concomitant par anticoagulants oraux ou antiplaquettaires, sauf : <ul style="list-style-type: none"> • Faible dose d'aspirine ou d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) • HBPM à doses thérapeutiques à dose stable depuis au moins 6 semaines, en l'absence de métastases cérébrales et de complications hémorragiques significatives. – Maladie non contrôlée significative, intercurrente ou récente, notamment : <ul style="list-style-type: none"> • Troubles cardiovasculaires :

Référence	COSMIC-311
	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4 (NYHA), angor instable ou arythmie cardiaque sévère ; - Hypertension artérielle non contrôlée ; - Accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire), infarctus du myocarde, autres événements ischémiques ou thromboemboliques dans les 6 mois précédant la randomisation ; • Troubles gastro-intestinaux, notamment associés à un risque élevé de perforation ou de fistule : <ul style="list-style-type: none"> - Tumeur avec invasion du tractus digestif, ulcère gastro-duodéal actif, maladie inflammatoire de l'intestin, colite ulcéreuse, diverticulite, cholécystite, cholangite ou appendicite symptomatique, pancréatite aiguë ou obstruction aiguë du canal pancréatique ou biliaire, sténose du défilé gastrique ; - Fistule abdominale, perforation digestive, occlusion intestinale, abcès intra-abdominal dans les 6 mois précédant la randomisation ; • Hématémèse ou hémoptysie significative (> 2,5 ml de sang rouge) ou autres antécédents de saignements significatifs dans les 3 mois précédant la randomisation ; • Lésion pulmonaire cavitaire ou manifestation de maladie endo bronchique connue ; lésion avec envahissement des gros vaisseaux sanguins pulmonaires ; • Autres affections cliniquement significatives : Infection nécessitant un traitement systémique, infection par VIH ou syndrome d'immunodéficience acquise, hépatite B ou C chronique, plaie non cicatrisante /ulcère/fracture osseuse graves, syndrome de malabsorption, insuffisance hépatique modérée à sévère (Child-Pugh B ou C), hémodialyse ou dialyse péritonéale, diabète non contrôlé, antécédent de transplantation d'organes. <p>– Chirurgie majeure au cours des 8 semaines précédant la randomisation. Complications significatives et persistantes d'une chirurgie antérieure.</p> <p>– Allongement de l'intervalle QTc > 500 ms au cours des 28 jours précédant la randomisation.</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Critères d'éligibilité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carcinome thyroïdien différencié réfractaire ou inéligible à l'Iode radioactif • Progression radiologique pendant ou après un traitement comportant jusqu'à 2 ITK anti-VEGFR • Traitement préalable par ITK comportant le lenvatinib et/ou le sorafénib • Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 • Score ECOG 0 ou 1 • TSH sérique < 0,5 mU/l • Age ≥ 16 ans <p>Facteurs de stratification</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement antérieur par lenvatinib (oui/non) • Age (≤ 65 vs > 65 ans) <p>Randomisation R 2:1</p> <ul style="list-style-type: none"> → Cabozantinib 60 mg per os 1x /jour → Placebo per os 1x /jour <p><i>Cross-over autorisé en cas de progression confirmée par le CRI (RECIST 1.1)</i></p> <p>Evaluation tumorale toutes les 8 semaines pendant 12 mois, puis toutes les 12 semaines (RECIST1.1)</p> <p>Poursuite du traitement tant qu'un bénéfice clinique est maintenu ou toxicité intolérable</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Groupe cabozantinib : un comprimé de 60 mg une fois par jour, per os ; ; la dose pouvait être réduite à 40 mg/j puis à 20 mg/j pour prendre en charge la toxicité. 2 réductions de doses étaient autorisées au cours de l'étude. – Groupe placebo : un comprimé une fois par jour, per os, avec réduction de doses selon le même schéma que dans le groupe cabozantinib.

Référence	COSMIC-311
	<p>Au cours de l'étude, des interruptions de traitement de l'étude étaient autorisées pendant une durée maximale de 8 semaines.</p> <p>Le traitement était poursuivi en double aveugle tant qu'un bénéfice clinique était observé selon l'investigateur, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou l'instauration d'un traitement antitumoral systémique non prévu au protocole.</p> <p>Phase de cross over</p> <p>En cas de progression radiologique de la maladie confirmée par le CRI, l'aveugle était levé et les patients du groupe placebo pouvaient recevoir le cabozantinib (cross-over). En l'absence de progression radiologique selon le CRI, le traitement était poursuivi en aveugle.</p> <p>Arrêt du traitement</p> <p>Le traitement était poursuivi en aveugle ou en ouvert avec le cabozantinib tant qu'un bénéfice clinique était maintenu selon l'investigateur, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou l'instauration d'un traitement systémique non prévu au protocole.</p> <p>Après progression radiologique, le traitement pouvait être poursuivi tant que l'investigateur jugeait le bénéfice clinique supérieur aux risques.</p> <p>Une visite de suivi était effectuée 30 jours (+14) après l'arrêt effectif du traitement. Les patients étaient ensuite contactés toutes les 12 semaines (\pm 7 jours) pour le recueil des données de survie, du statut de progression et des traitements anticancéreux systémiques administrés. Le recueil était poursuivi jusqu'au décès ou jusqu'à la décision d'arrêter la collecte des données de l'étude.</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> – Taux de réponse objective (TRO), défini comme la proportion de patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), évaluée en aveugle par le CRI selon les critères RECIST 1.1 dans la population OITT (cf. populations d'analyse) – Survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la randomisation et la date de la progression radiologique évaluée en aveugle par le comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RECIST 1.1 ou la date du décès toutes causes confondues dans la population ITT
Critères de jugement secondaires	<p>Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> – Survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues. – Durée de la réponse objective, définie comme le délai entre la 1ère réponse documentée au traitement (complète ou partielle) évaluée par le CRI ou l'investigateur et la progression de la maladie ou le décès. – Délai d'obtention de la réponse objective, défini comme le délai entre la randomisation et la 1ère réponse documentée au traitement (complète ou partielle) évaluée par le CRI ou l'investigateur. – Qualité de vie, évaluée à l'aide du questionnaire EuroQol Health (EQ-5D-5L).
Taille de l'échantillon	<p>L'étude a été conçue pour permettre de conclure indépendamment sur chacun des deux critères principaux (SSP et TRO) avec une puissance statistique adaptée. L'effectif nécessaire était de 100 patients pour l'analyse du TRO et de 300</p>

Référence	COSMIC-311
	<p>patients pour l'analyse de la SSP. Afin de permettre d'analyser plus précocement le TRO, une méthode "d'essai dans l'essai" a été utilisée, selon Hessel et al.</p> <p>L'analyse principale du TRO a été effectuée sur les 100 premiers patients inclus dans l'étude, constituant la population OITT. L'analyse du TRO était prévue 6 mois après l'inclusion du dernier patient dans la population OITT. Il était prévu de poursuivre le recrutement jusqu'à 300 patients, indépendamment des résultats de l'analyse du TRO dans la population OITT. Ces deux effectifs sont justifiés par les calculs d'effectifs :</p> <p>TRO : En appliquant le ratio d'allocation 2 :1, la randomisation de 100 patients était nécessaire pour tester les hypothèses suivantes : TRO de 2 % dans le groupe placebo et de 35 % dans le groupe cabozantinib (soit une différence de 33 points), avec un risque alpha bilatéral de 0,01 et une puissance de plus de 90% ; estimation de variance groupée.</p> <p>SSP : 193 événements étaient nécessaires pour détecter un HR de 0,61, avec une puissance de 90% et un risque alpha bilatéral de 0,04. Ce HR correspond à une amélioration de 64 % de la SSP médiane, passant de 5,5 mois à 9,0 mois. Avec un rythme de recrutement de 20 patients par mois et un ratio d'allocation 2:1, l'inclusion de 300 patients était nécessaire pour obtenir le nombre attendu d'événements pendant la durée de l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</p> <p>TRO : La comparaison du taux de réponse objective entre les groupes a été réalisée par le test exact de Fisher. Une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant le TRO évalué par l'investigateur.</p> <p>SSP : Les courbes de SSP ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de la SSP entre les 2 groupes a été effectuée par un test du log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation. Le Hazard Ratio (HR) stratifié a été estimé par un modèle de Cox à risques proportionnels stratifié sur ces mêmes facteurs, avec le traitement reçu comme variable indépendante.</p> <p><i>Analyse intermédiaire</i></p> <p>Une analyse intermédiaire de la SSP dans la population ITT (ensemble des patients randomisés au moment du gel de la base) était prévue au même moment que l'analyse principale du TRO dans la population OITT lorsqu'environ 43% des événements de la SSP étaient observés.</p> <p><i>Contrôle du risque alpha</i></p> <p>L'inflation du risque alpha résultant de la multiplicité des critères d'évaluation (deux critères d'évaluation principaux : TRO et SSP) a été contrôlée par la méthode de Bonferroni modifiée. Le TRO a été testé au seuil de significativité bilatéral α de 1% et la SSP a été testée au seuil de significativité bilatéral α de 4%. Par ailleurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si l'hypothèse nulle était rejetée pour le TRO, l'allocation correspondante du risque α de 1% était transférée à la SSP, qui était alors testée au seuil de 5% ; – Si l'hypothèse nulle n'était pas rejetée pour le TRO, la SSP restait testée au seuil prévu à l'origine de 4%.

Référence	COSMIC-311
	<p>En outre, l'inflation du risque alpha résultant des analyses répétées de la SSP (avec une analyse intermédiaire prévue) était contrôlée par une fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets O'Brien.</p> <p>Populations d'analyse</p> <p>Population ITT : elle a inclus tous les patients randomisés analysés selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu).</p> <p>Population OITT : cette population correspond aux 100 premiers patients inclus dans l'étude et analysés selon leur groupe de randomisation (population utilisée pour l'évaluation du critère de jugement principal TRO)</p> <p>Population de tolérance : la population de tolérance comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement de l'étude.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Entre le 27/02/2019 et le 19/08/2020 (date de 1^{er} gel de la base), 187 patients avaient été randomisés dans l'étude pour recevoir 60 mg de cabozantinib par voie orale une fois par jour (n = 125) ou un placebo (n = 62) et constituant la population ITT. Les critères de jugement principaux ont été analysés sur la population ITT pour la survie sans progression (SSP) et sur une population OITT constituée des 100 premiers patients inclus dans l'étude pour le critère du taux de réponse objective (TRO).

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients seront décrites pour la population ITT et OITT (cf. Tableau 1). A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre les 2 groupes et entre les 2 populations ITT et OITT.

Dans la population ITT, à l'inclusion, l'âge médian des patients était de 66 ans. Il s'agissait en majorité de femmes (environ 55%). Les patients avaient un carcinome différencié papillaire dans 55% cas et un carcinome différencié folliculaire dans 48% des cas. Pour 5 patients il a été observé à la fois un carcinome différencié papillaire et folliculaire (4 dans le groupe cabozantinib et 1 dans le groupe placebo).

Les patients étaient majoritairement en bon état général (score de performance ECOG 0 : 48 % ; ECOG 1 : 52 %). **La majorité des patients (95 %) avait des métastases.** Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient : les poumons, les os et les ganglions lymphatiques.

Les patients avaient antérieurement été traités par lenvatinib pour 63 % (118/187) d'entre eux, par sorafénib 60 % (113/187) et 24 % (44/187) par les deux médicaments (lenvatinib et sorafénib).

Pour être éligibles, les patients devaient présenter une valeur de TSH inférieure à la limite inférieure de la normale. La majorité des patients (84 %) avaient une TSH \leq 0,1 mUI/l à l'inclusion.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude (population ITT et OITT)

	Population ITT		Population OITT	
	Groupe cabozantinib (N = 125)	Groupe placebo (N = 62)	Groupe cabozantinib (N = 67)	Groupe placebo (N = 33)
Age, ans				
Médiane (min-max)	65,0 (32-85)	66,0 (37-81)	62,0 (32-82)	63,0 (47-81)
< 65 ans, n (%)	62 (50)	29 (47)	35 (52)	17 (52)

	Population ITT		Population OITT	
	Groupe cabozantinib (N = 125)	Groupe placebo (N = 62)	Groupe cabozantinib (N = 67)	Groupe placebo (N = 33)
> 65 ans, n (%)	63 (50)	33 (53)	32 (48)	16 (48)
Sexe, n (%)				
Homme	57 (46)	28 (45)	32 (48)	12 (36)
Femme	68 (54)	34 (55)	35 (52)	21 (64)
Région géographique, n (%)				
Europe	65 (52)	32 (52)	35 (52)	14 (42)
Amérique du Nord	13 (10)	9 (15)	8 (12)	6 (18)
Asie	16 (13)	13 (21)	6 (9)	8 (24)
Autre	31 (25)	8 (13)	18 (27)	5 (15)
Taux de TSH (mUI/l), n (%)				
≤ 0,1	105 (84)	53 (85)	57 (85)	28 (85)
0,1 < 0,5	15 (12)	8 (13)	7 (10)	4 (12)
≥ 0,5	5 (4)	1 (1,6)	3 (4,5)	1 (3,0)
Score ECOG				
0	59 (47)	30 (48)	33 (49)	17 (52)
1	66 (53)	32 (52)	34 (51)	16 (48)
Histologie, n (%)				
Papillaire	67 (54)	35 (56)	39 (58)	20 (61)
Folliculaire	62 (50)	28 (45)	30 (45)	13 (39)
Métastases selon CRI, n (%)				
	117 (94)	60 (97)	63 (94)	32 (97)
Sites métastatiques selon le CRI, n (%)				
Os	40 (32)	14 (23)	20 (30)	10 (30)
Poumon	86 (69)	41 (66)	48 (72)	24 (73)
Foie	20 (16)	8 (13)	11 (16)	7 (21)
Ganglion lymphatique	80 (64)	46 (74)	46 (69)	21 (64)
Cavité pleurale	17 (14)	17 (27)	5 (7,5)	9 (27)
Nombre de lésions cibles selon le CRI, n (%)				
1	68 (54)	30 (48)	37 (55)	20 (61)
2	34 (27)	22 (35)	16 (24)	4 (12)
≥ 3	17 (14)	8 (13)	9 (13)	7 (21)
Délai entre le diagnostic initial de carcinome thyroïdien différencié et la randomisation (années)				
Médiane (min-max)	7,63 (0,1 ; 33)	8,08 (1 ; 29,5)	7,83 (2,0 ; 26,8)	6,20 (1,0 ; 29,5)
Traitement antérieur par lenvatinib, n (%)				
Oui	79 (63)	39 (63)	41 (61)	21 (64)
Non	46 (37)	23 (37)	26 (39)	12 (36)
Traitement antérieur par sorafénib, n (%)				
Oui	77 (62)	35 (56) f	45 (67)	20 (61)
Non	48 (38)	27 (44)	22 (33)	13 (39)
Traitement antérieur par sorafénib sans lenvatinib, n (%)				
	46 (37)	22 (35)	26 (39)	12 (36)
Traitement antérieur par lenvatinib sans sorafénib, n (%)				
	48 (38)	26 (42)	22 (33)	13 (39)
Traitement antérieur par sorafénib et par lenvatinib, n (%)				
Total	31 (24,8)	13 (21)	19 (28,4)	8 (24,2)
Sorafénib avant lenvatinib	24 (19)	9(15)	12 (18)	5 (15)
Lenvatinib avant sorafénib	7 (5,6)	4 (6,5)	7 (10)	3 (9,1)

Les résultats présentés ci-après sont ceux à la date du 19 août 2020, analyse intermédiaire pour la SSP et analyse principale pour le TRO. A cette date, la durée médiane de suivi était de 6,2 mois (intervalle interquartile 3,4 - 9,2) dans la population ITT et de 8,9 mois (7,1- 10,5) dans la population OITT.

→ **Critères de jugement principaux : taux de réponse objective (TRO, dans la population OITT) et survie sans progression (SSP, dans la population ITT)**

1. Taux de réponse objective évalué par un CRI (population OITT)

La supériorité du cabozantinib par rapport au placebo n'a pas été démontrée en termes de TRO dans la population OITT.

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 15 % (n = 10/67) dans le groupe cabozantinib (avec 0 % de réponse complète) et de 0 % (n = 0/33) dans le groupe placebo, soit une différence de 15 % (IC 99 % [3,7 ; 26,1] ; p = 0,0281) entre les 2 groupes. Cette différence n'a pas été statistiquement significative au seuil α bilatéral prédéfini de 1 % dans le protocole de l'étude.

2. Survie sans progression évaluée par un CRI (population ITT)

Conformément au plan d'analyse statistique prévu au protocole, et étant donné que l'hypothèse nulle n'a pas été rejetée pour le TRO (supériorité non démontrée), la SSP a été testée au seuil α bilatéral prévu à l'origine de 4 %.

A la date de l'analyse principale (analyse intermédiaire de la SSP), le 19 août 2020, la supériorité du cabozantinib par rapport au placebo a été démontrée en termes de SSP dans la population ITT.

La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe cabozantinib et a été de 1,9 mois dans le groupe placebo, soit un HR = 0,22 (IC 96 % [0,13 ; 0,36] ; p < 0,0001).

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses en sous-groupes (exploratoires).

Analyse de suivi

Le 8 février 2021, une analyse actualisée de la SSP (à caractère exploratoire uniquement) a été réalisée sur la population ITT « complète », incluant 258 patients randomisés (170 dans le groupe cabozantinib et 88 dans le groupe placebo), avec un suivi médian de 10,1 mois. Les résultats suggèrent une médiane de la survie sans progression dans le groupe cabozantinib de 11 mois et de 1,9 mois dans le groupe placebo.

Concernant les critères de jugement secondaires tels que la survie globale, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque α a été prévue au protocole, par conséquent les résultats ont été uniquement exploratoires.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude COSMIC-311 réalisée en double aveugle en tant que critère de jugement secondaire exploratoire à l'aide du questionnaire générique EuroQoL Health (EQ-5D-5L).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude COSMIC-311

→ Population de tolérance

La population de tolérance comprenait tous les patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement de l'étude, à la date du 1^{er} gel de base (19 août 2020), soit 125 patients dans le groupe cabozantinib et 62 patients dans le groupe placebo.

→ Événements indésirables (EI)

Le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable, toutes causes confondues, a été de 94 % dans le groupe cabozantinib et de 84 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ($\geq 20\%$ dans un des deux groupes) ont été, dans le groupe cabozantinib et placebo respectivement : diarrhée (51 % vs. 3,2 %), érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPE) (46 % vs. 0 %), hypertension (28 % vs. 4,8 %) fatigue (27 % vs. 8,1 %) augmentation des ALAT et ASAT (24 % et 23 % vs. 1,6 % et 1,6 %), nausées (24% vs. 1,6%), perte d'appétit (23% vs. 16%) et hypocalcémie (23% vs. 1,6%).

→ Événements indésirables de grade ≥ 3

La proportion de patients avec des EI de grade 3-4 a été plus fréquente dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe placebo (57% et 26%).

Parmi les EIs de grade 3-4 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été rapportés majoritairement dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe placebo une :

- érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPE) : 10% versus 0%
- hypertension : 8,8% versus 3,2%
- fatigue : 8% versus 0%
- diarrhée : 7,2% versus 0%
- hypocalcémie : 7,2% versus 1,6%

Jusqu'à 30 jours après la dernière dose du traitement de l'étude, 9 et 7 EIs de grade 5 ont été rapportés respectivement dans le groupe cabozantinib et placebo. Ces EI de grade 5 n'ont pas été considérés comme liés au traitement selon l'investigateur.

→ Arrêts de traitement

A noter que, 4,8 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable dans le groupe cabozantinib contre 0 % dans le groupe placebo.

→ Événements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EIG a été supérieur dans le groupe cabozantinib (34 %) par rapport au groupe placebo (29 %). Parmi les EIG, 16 % dans le groupe cabozantinib et 1,6 % dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Les EIG les plus fréquents ($\geq 2\%$ dans un des deux groupes) ont été, dans le groupe cabozantinib et placebo respectivement une :

- diarrhée : 3,2 % versus 0 % ;
- épanchement pleural : 3,2 % versus 4,8 % ;
- embolie pulmonaire : 3,2 % versus 0 % ;
- dyspnée : 2,4 % versus 6,5 %.

→ Décès

Au total, 31 décès ont été rapportés à la date du gel de la base : 17 (14 %) dans le groupe cabozantinib et 10 (16 %) dans le groupe placebo ; et 4 décès sont également survenus au cours de la période suivant la phase de cross over des patients du groupe placebo. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de CABOMETRYX (cabozantinib) (version 6.1 du 08/02/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Perforation gastro-intestinale - Fistule gastro-intestinale et non gastro-intestinale - Événements thromboemboliques - Hémorragie (grades ≥3) - Complications de la plaie - Syndrome d'encéphalopathie réversible postérieure - Ostéonécrose
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale - Hépatotoxicité - Embryotoxicité - Carcinogénicité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune

7.3.3 Données issues du RCP

La présentation des effets indésirables sélectionnés ci-dessous est extraite du RCP.

[...]

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données pour les effets indésirables suivants sont issues de patients ayant reçu CABOMETRYX en monothérapie par voie orale à la dose de 60 mg par jour dans les études pivots portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF, sur le CCR en première ligne, dans le CHC après un traitement systémique antérieure et dans le CTD chez les patients réfractaires ou non éligibles à l'iode radioactif (IRA) qui ont progressé pendant ou après un traitement systémique antérieur ou chez les patients ayant reçu CABOMETRYX par voie orale à la dose de 40 mg par jour en association avec le nivolumab dans un CCR avancé en première ligne (section 5.1).

Perforations gastro-intestinales (GI) (voir rubrique 4.4 du RCP)

Au cours de l'étude portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 0,9 % (3/331) des patients traités par cabozantinib. Ces effets étaient de Grade 2 ou 3. Le délai médian de survenue était de 10 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le CCR non traité antérieurement (CABOSUN), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 2,6 % (2/78) des patients traités par cabozantinib. Ces effets étaient de Grade 4 et 5.

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 0,9 % des patients traités par cabozantinib (4/467). Tous les événements étaient de grade 3 ou 4. Le délai médian de survenue était de 5,9 semaines.

Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), une perforation gastro-intestinale de grade 4 a été rapportée chez un patient (0,8 %) des patients traités par cabozantinib après 14 semaines de traitement.

En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), l'incidence des perforations gastro-intestinales était de 1,3 % (4/320) des patients traités. Un événement était de grade 3, deux événements de grade 4 et un événement de grade 5 (fatal).

Des cas de perforation d'issue fatale ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

Encéphalopathie hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP)

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une encéphalopathie hépatique (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie, encéphalopathie hyperammonémique) a été rapportée chez 5,6 % des patients traités par cabozantinib (26/467) ; des événements de grade 3-4 chez 2,8 % des patients et un événement de grade 5 chez 1 patient (0,2 %). Le délai médian de survenue était de 5,9 semaines. Aucun cas d'encéphalopathie hépatique n'a été rapporté lors des études dans le carcinome rénal avancé (METEOR, CABOSUN et CA2099ER) et au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311).

Diarrhée (voir rubrique 4.4 du RCP)

Au cours de l'étude dans le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), une diarrhée a été rapportée chez 74 % des patients atteints de RCC traités par cabozantinib (245/331) ; événements de grade 3-4 dans 11 % des cas. Le délai médian d'apparition était de 4,9 semaines.

Au cours de l'étude dans le CCR non traité antérieurement (CABOSUN), une diarrhée a été rapportée chez 73 % des patients traités par cabozantinib (57/78) ; événements de grade 3-4 dans 10 % des cas.

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une diarrhée a été rapportée chez 54 % des patients traités par cabozantinib (251/467) ; événements de grade 3-4 dans 9,9 % des cas. Le délai médian de survenue de tous les événements était de 4,1 semaines. La diarrhée a conduit à une modification de la dose, une interruption et un arrêt de traitement chez respectivement 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) et 5/467 (1 %) des sujets.

Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), une diarrhée a été rapportée chez 51 % des patients traités par cabozantinib (64/125) ; événements de grade 3-4 dans 7,2 % des cas. La diarrhée a conduit à une réduction de la dose et un arrêt de traitement chez, respectivement, 13/125 (10 %) et 20/125 (16 %) des patients.

En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), une diarrhée a été rapportée chez 64,7 % (207/320) des patients traités. Il s'agissait d'événements de grade 3-4 dans 8,4 % (27/320) des cas. Le délai médian de survenue de ces événements était de 12,9 semaines. Un espacement des doses ou une réduction de la posologie est survenu chez 26,3 % (84/320) et l'arrêt du traitement chez 2,2 % (7/320) des patients souffrant de diarrhée.

Fistules (voir rubrique 4.4 du RCP)

Au cours de l'étude portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METOR), des cas de fistules ont été rapportés chez 1,2 % des patients (4/331) traités par cabozantinib, incluant 0,6 % de cas de fistules anales (2/331). 1 cas était de Grade 3, les autres cas étaient de Grade 2. Le délai médian de survenue était de 30,3 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le CCR non traité antérieurement (CABOSUN), aucun cas de fistule n'a été rapporté.

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des cas de fistules ont été rapportés chez 1,5 % des patients (7/467) atteints de CHC. Le délai médian de survenue était de 14 semaines.

Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), aucun cas de fistule n'a été rapporté chez les patients traités par cabozantinib.

En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), une fistule a été rapportée chez 0,9 % (3/320) des patients traités et la gravité était de grade 1.

Des cas fatals de fistules sont survenus dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

Hémorragies (voir rubrique 4.4 du RCP)

Au cours de l'étude dans le CCR après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (METOR), l'incidence d'hémorragie sévère (Grade > 3) était de 2,1 % (7/331) dans le groupe de patients traité par cabozantinib. Le délai médian de survenue était de 20,9 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé non traité antérieurement (CABOSUN), l'incidence des hémorragies sévères (Grade ≥ 3) était de 5,1 % (4/78) dans le groupe traité par cabozantinib.

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), l'incidence des hémorragies sévères (Grade ≥ 3) était de 7,3 % dans le groupe traité par cabozantinib (34/467). Le délai médian de survenue était de 9,1 semaines.

En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), l'incidence des hémorragies de grade ≥ 3 était de 1,9 % (6/320) des patients traités.

Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), l'incidence des hémorragies sévères (grade ≥ 3) était de 2,4 % dans le groupe traité par cabozantinib (3/125). Le délai médian de survenue était de 14 semaines.

Des cas fatals d'hémorragie ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir rubrique 4.4 du RCP)

Aucun cas de SEPR n'a été rapporté au cours des études METEOR, CABOSUN, CA2099ER ou CELESTIAL, mais un cas a été rapporté au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311) et de rares cas ont été rapportés au cours d'autres essais cliniques (chez 2/4872 patients ; 0,04 %).

Augmentation des enzymes hépatiques lorsque le cabozantinib est associé au nivolumab dans le CCR

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'un CCR non traités auparavant et recevant du cabozantinib en association avec du nivolumab, une incidence plus élevée des grades 3 et 4 d'augmentation de l'ALAT (10,1 %) et d'augmentation de l'ASAT (8,2 %) a été observée par rapport au cabozantinib en monothérapie chez les patients atteints d'un CCR avancé (3,6 % d'ALAT augmentée et 3,3 % d'ASAT augmentée dans l'étude METEOR). Le délai médian de survenue d'une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT de grade > 2 était de 10,1 semaines (intervalle : 2 à 106,6 semaines ; n = 85). Chez les patients avec une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT de grade ≥ 2, les élévations ont régressé aux grades 0 à 1 dans 91 % des cas avec un délai médian de résolution de 2,29 semaines (intervalle : 0,4 à 108,1 semaines).

Parmi les 45 patients qui ont présenté une augmentation de l'ALAT ou une augmentation de l'ASAT de grade ≥ 2 et à qui ont été réadministrés (rechallenge) le cabozantinib (n = 10) ou le nivolumab (n = 10) en monothérapie ou en association (n = 25), une récurrence des augmentations d'ALAT ou des

augmentations d'ASAT de grades ≥ 2 a été observée chez 4 patients recevant du cabozantinib, chez 3 patients recevant du nivolumab et 8 patients recevant à la fois du cabozantinib et du nivolumab.

Hypothyroïdie

Au cours de l'étude portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 21 % (68/331).

Au cours de l'étude dans le CCR avancé non traité antérieurement (CABOSUN), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 23 % (18/78) chez les patients traités par le cabozantinib.

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), chez les patients traités par le cabozantinib l'incidence de l'hypothyroïdie était de 8,1 % (38/467) et celle des événements de grade 3 de 0,4 % (2/467).

Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 2,4 % (3/125), toutes de grade 1-2, aucune ne nécessitant de modification de traitement.

En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 35,6 % (114/320) des patients traités. »

7.4 Résumé & discussion

CABOMETRYX (cabozantinib) a obtenu une AMM en monothérapie chez l'adulte dans le traitement du carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur. Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande d'inscription, dans cette indication, les résultats d'une étude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle versus placebo chez des patients adultes atteints d'un carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire ou inéligible au traitement par l'iode radioactif, ayant reçu précédemment 1 ou 2 lignes de traitement ciblant le VEGF (dont obligatoirement au moins le sorafénib ou le lenvatinib) et progressifs sous la dernière ligne de traitement anti VEGF reçue.

Les patients étaient répartis aléatoirement avec un ratio de 2 : 1 pour recevoir quotidiennement une dose de 60 mg de CABOMETRYX (cabozantinib) ou un placebo. Les principaux critères d'évaluation étaient la survie sans progression (dans la population en ITT) et le taux de réponse objectif (TRO) (dans les 100 premiers patients sélectionnés, OITT) La randomisation a été stratifiée sur le traitement préalable par lenvatinib (oui/non) et sur l'âge (≤ 65 ans versus > 65 ans).

Les patients inclus dans cette étude avaient un âge médian de 66 ans et atteints d'un carcinome différencié de type papillaire (55 %) ou folliculaire (48 %). A l'inclusion, la quasi-totalité des patients avaient des métastases (95 %). Tous les patients avaient reçu une irathérapie antérieure, 63 % avaient reçu un traitement antérieur par lenvatinib, 60 % avaient reçu un traitement antérieur par sorafénib et 24 % avaient précédemment reçu du sorafénib et du lenvatinib. Le délai médian depuis la progression de la maladie sous la dernière ligne de traitement systémique reçu était d'environ 1,5 mois.

Le traitement était poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé selon l'investigateur, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou l'instauration d'un traitement antitumoral systémique non prévu au protocole.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude a été conçue pour permettre de conclure indépendamment sur chacun des deux critères de jugement principaux (SSP et TRO).

Les résultats ont montré la supériorité du cabozantinib par rapport au placebo en termes de SSP dans la population ITT (critère de jugement principal), avec une médiane de survie sans

progression qui n'a pas été atteinte dans le groupe cabozantinib et qui a été de 1,9 mois dans le groupe placebo, soit un HR = 0,22 (IC 96 % [0,13 ; 0,36] ; $p < 0,0001$).

La supériorité du cabozantinib par rapport au placebo n'a pas été démontrée en termes de TRO (critère de jugement principal) dans la population OITT (correspondant aux 100 premiers patients inclus dans l'étude). Le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 15 % ($n = 10/67$) dans le groupe cabozantinib (avec 0 % de réponse complète) et de 0 % ($n = 0/33$) dans le groupe placebo, soit une différence de 15 % (IC 99 % [3,7 ; 26,1] ; $p = \text{NS}$) entre les 2 groupes.

Concernant les critères de jugement secondaires tels que la survie globale, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque α a été prévue au protocole, par conséquent les résultats ont été uniquement exploratoires.

Aucune conclusion formelle ne peut être retenue en termes de qualité de vie en raison de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha sur ce critère (questionnaire EQ-5D-5L).

→ Tolérance

A la date d'analyse du 19/08/2020, la durée médiane d'exposition était de 4,4 mois pour le cabozantinib et de 2,3 mois pour le placebo.

A noter que, 4,8 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un EI (non lié à la maladie sous-jacente) dans le groupe cabozantinib contre 0 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EIG a été supérieur dans le groupe cabozantinib (34 %) par rapport au groupe placebo (29 %). Parmi les EIG, 16 % dans le groupe cabozantinib et 1,6 % dans le groupe placebo ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Les EIG les plus fréquents ont été une diarrhée, des épanchements pleuraux, une embolie pulmonaire et une dyspnée.

→ Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Différentes caractéristiques à l'inclusion sont susceptibles de limiter la transposabilité de ces résultats telles que :
 - la population hétérogène à l'inclusion en fonction du traitement antérieur : les patients avaient reçu antérieurement au moins un ITK anti-VEGFR (soit le sorafenib ou le lenvatinib), et pouvaient avoir reçu préalablement un inhibiteur de point de contrôle ou une chimiothérapie. Dans l'étude COSMIC-311, 63% des patients avaient reçu préalablement un traitement par lenvatinib, 60% par sorafenib et 24% par les deux ITK anti-VEGFR.
 - l'inclusion des patients ayant uniquement un score de performance initial ECOG 0 ou 1.
 - L'exclusion de patients avec un traitement concomitant par anticoagulant ou antithrombotique alors même que ce type de patients est amenés à en recevoir.
- Le choix du comparateur (placebo) est discutable pour les patients préalablement traités par sorafenib, pour lesquels le lenvatinib est un traitement en deuxième ligne. Néanmoins en France, le lenvatinib est le traitement presque utilisé exclusivement en pratique clinique en première ligne du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique, et son utilisation en deuxième ligne n'est plus la référence.
- A l'analyse intermédiaire considérée comme l'analyse principale pour la SSP (du 19 août 2020), avec une durée médiane de suivi de 6,2 mois, l'ampleur du gain en mois ne peut être déterminé

dans la mesure ou la médiane de SSP dans le groupe cabozantinib n'a pas été atteinte, cependant une réduction statistiquement significative de la SSP par rapport au placebo a bien été démontrée HR = 0,22 (IC 96 % [0,13 ; 0,36] ; p<0,0001).

- L'impossibilité de tirer de conclusion sur la survie globale ou la qualité de vie du fait que ces critères étaient exploratoires dans l'étude
- Cette étude rapporte de façon générale une toxicité plus marquée dans le groupe cabozantinib que celui du groupe placebo avec une fréquence plus élevée en termes d'événements indésirables [EI] (94 % et 84 %), d'EI de grades 3-4 (57 % et 26 %), d'EIG (34 % et 29 %), et d'arrêt de traitement pour cause d'événement indésirable (4,8 % et 0 %).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité, sans démonstration à ce jour d'un gain sur la survie globale ou sur la qualité de vie.

En conséquence, CABOMETYX (cabozantinib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Etudes en cours portant sur le cabozantinib, dans le carcinome thyroïdien différencié :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
COSMIC-021 (NCT03170960)	Phase 1b : Étude d'escalade de dose du cabozantinib administré seul ou en association avec l'atezolizumab chez des sujets présentant des tumeurs solides localement avancées ou métastatiques (NCT03170960). Il s'agit d'une étude menée en ouvert sur différents types de tumeurs solides, parmi lesquelles le carcinome thyroïdien différencié	Q4 2022
NCT03914300	Phase 2 : Cabozantinib en association au Nivolumab et l'Ipilimumab menée chez 24 patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode radioactif, progressif après un traitement antérieur ciblant le VEGFR.	Q1 2023

7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de la prostate		
CONTACT 02	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la sécurité du cabozantinib administré en association avec l'atezolizumab par rapport à une 2ème hormonothérapie de seconde génération chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant précédemment reçu une première hormonothérapie de seconde génération	Q4 2023
Cancer du poumon non à petites cellules		
CONTACT 01	Étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'atezolizumab administré en association au cabozantinib par rapport à une monothérapie par docétaxel chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules métastatique, sans mutation de l'EGFR ou translocation de l'ALK, ayant progressé après un traitement à base de platine et d'anticorps anti-PD-L1/PD-1, administrés simultanément ou de façon séquentielle	Q4 2022

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Actuellement, la prise en charge des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif est la suivante :

- les métastases de moins de 1 à 2 cm et qui sont peu évolutives relèvent d'un traitement freinateur de la TSH ;
- les métastases réfractaires de taille supérieure et/ou évolutives et qui ne correspondent pas aux indications des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, ablation thermique...), un traitement par inhibiteur multikinase (IMK) est proposé.

A ce jour, NEXAVAR (sorafénib) et LENVIMA (lenvatinib) sont les traitements de référence, en première ligne de traitement systémique, dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés selon différents critères dont la taille des métastases (> 1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.

En 2015, la Commission de Transparence avait considéré que LENVIMA (lenvatinib) constituait également une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib).

Les dernières recommandations américaines du NCCN de 2022⁶ proposent le cabozantinib après progression avec un traitement par LENVIMA (lenvatinib) et/ou NEXAVAR (sorafénib) pour les formes agressives et/ou symptomatiques (catégorie 1), et les recommandations européennes de l'ESMO⁷ de 2022 considèrent de la même façon, que le cabozantinib est une option thérapeutique chez les patients avec un cancer différencié avancé/métastatique, réfractaires à l'iode radioactif et en progression et/ou symptomatique, après un traitement antérieur par IMK avec lenvatinib ou sorafenib (catégorie [I, A]).

La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de ces produits par des centres de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

Place de CABOMETRYX (cabozantinib) dans la stratégie thérapeutique :

CABOMETRYX (cabozantinib) est un traitement de deuxième ligne et plus des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif engage le pronostic vital.
- La spécialité CABOMETRYX (cabozantinib) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du cabozantinib est important chez les patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

- A ce stade de la maladie, il existe une alternative médicamenteuse validée par l'AMM, LENVIMA (lenvatinib) en 2^e ligne de traitement (indiqué également en 1^{ère} ligne), néanmoins compte tenu de l'actualisation des recommandations européennes ESMO, de l'expérience clinique à long terme avec ce traitement, LENVIMA (lenvatinib) est désormais utilisé majoritairement en 1^{ère} ligne de traitement, c'est-à-dire après échec de l'irathérapie.
- Il s'agit d'un traitement de 2^e ligne après échec d'un traitement systémique chez les patients ayant un cancer thyroïdien différencié, en progression et réfractaire à l'iode radioactif.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité mais aussi de la rareté du carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode radioactif en échec à un traitement antérieur, dont l'incidence annuelle en France est estimée à moins de 200 patients,
 - du besoin médical identifié après un premier traitement systémique antérieur, pour ce type de cancer, chez les patients notamment réfractaires ou non éligibles à l'iode radioactif,
 - des données issues de l'étude COSMIC-311 *versus* placebo ayant démontré une amélioration de la survie sans progression uniquement (le gain en mois n'est pas quantifiable car la médiane de survie n'a pas été atteinte dans le groupe cabozantinib et elle était de 1,9 mois IC_{95%} [1,8 ;3,6] dans le groupe placebo), sans démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie des patients dans cette situation clinique,
 - l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins du patient,
- CABOMETYX (cabozantinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CABOMETYX (cabozantinib) est important dans l'indication de l'AMM « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude COSMIC-311 de phase III, randomisée, en double aveugle, de la supériorité de CABOMETYX (cabozantinib) par rapport au placebo en termes de survie sans progression (SSP) avec un HR = 0,22 (IC 96 % [0,13 ; 0,36] ; p<0,0001),
- du caractère acceptable du comparateur (placebo) du fait de l'utilisation presque exclusive en pratique clinique en France du LENVIMA (lenvatinib) en 1^{ère} ligne de traitement (selon expert),

et malgré :

- l'absence de démonstration d'une supériorité sur le taux de réponse (deuxième critère principal de l'étude),
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude),
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de qualité de vie,
- un profil de tolérance marqué par la survenue d'événements indésirables de graves chez un tiers des patients et de grades ≥ 3 chez environ la moitié des patients,

la Commission de la transparence considère que CABOMETRYX (cabozantinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

9.3 Population cible

La population cible de CABOMETRYX (cabozantinib) est représentée par des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif.

Le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde était estimé à 10 665 pour l'année 2018⁸. Les cancers différenciés de la thyroïde représentent environ 90% des cas de ces cancers, soit environ 9 600 nouveaux patients par an⁹.

Par ailleurs, selon les données de l'INCa sur la période 2009-2011, l'incidence estimée des cancers de la thyroïde réfractaires (incluant les cancers papillaires et folliculaires réfractaires à l'iode 131, les cancers médullaires métastatiques et les cancers anaplasiques) est de 400 cas par an.

Selon une estimation plus récente du réseau TUTHYREF (2018), parmi les plus de 10 000 cas de cancers de la thyroïde tous types confondus, l'incidence annuelle du cancer de la thyroïde différencié d'origine folliculaire réfractaire à l'iode radioactif serait d'environ 250 nouveaux cas en France¹⁰. On peut estimer que le nombre de patients traités en 1^{ère} ligne par un traitement antitumoral systémique est inférieur à 250 cas.

Chez les patients réfractaires à l'iode, la prescription d'un traitement systémique est réservée aux patients progressifs et/ou symptomatiques et son instauration est décidée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Les données disponibles ne permettent pas de quantifier la proportion de patients réfractaires à l'iode relevant d'un traitement antitumoral systémique avec précision.

D'après les avis d'experts, on pourrait estimer à environ 80%, le pourcentage de patients qui passeront de la 1^{ère} à la 2^{ème} ligne de traitement antitumoral systémique, ce qui correspond à environ 200 patients.

Au total, la population cible de CABOMETRYX (cabozantinib) dans l'indication : carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode

8 INCA. Décembre 2020. Survie des personnes atteintes d'un cancer en France métropolitaine 1989-2018. Thyroïde. https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/322965/document_file/373380_spf00002687.pdf

9 INCA. Avril 2021. Cancer de la thyroïde du diagnostic au suivi. <https://www.e-cancer.fr/content/download/295228/4206351/file/Guide-MG-thyroïde-Interactif.pdf>

10 TUTHYREF réseau national- Cancers de la thyroïde d'origine folliculaire réfractaires à l'iode. https://www.tuthyref.com/pdf/thyroïde_r%C3%A9fractaire_2018.pdf

radioactif et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur peut être estimée au maximum à 200 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

→ Autres demandes

La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CABOMETRYX (cabozantinib) par des centres de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13/05/2022 Date d'examen : 19 octobre 2022 Date d'adoption : 9 novembre 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Vivre sans thyroïde)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	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)
Demandeur	IPSEN PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale : 09/09/2016 (procédure centralisée) : en monothérapie 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) Extensions d'indications : – 08/05/2018 : en monothérapie dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé non traités antérieurement – 12/11/2018 : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités antérieurement par sorafénib – 26/03/2021 : en association avec le nivolumab, dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte – 29/04/2022 (objet de la présente demande) : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur. L'AMM est associée à un PGR européen.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : oncologie et oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XE26 cabozantinib

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

12. Annexe

Figure 1 : Résultats dans des sous-groupes de la SSP évaluée en aveugle par un CRI (population ITT) – Etude COSMIC-311 (DBL 19 août 2020)

