

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**CAPRELSA** (vandétanib), inhibiteur de protéine kinase**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique****L'essentiel**

- ▶ CAPRELSA a une AMM limitée au cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade avancé non opérable ou métastatique, en raison de problèmes de tolérance, en particulier de sa toxicité cardiaque.
- ▶ En l'absence d'alternative, il représente un progrès thérapeutique mineur, uniquement chez les patients ayant ce type de cancer et une évolution symptomatique et agressive, ce qui correspond à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide nécessitant l'instauration d'un traitement systémique.
- ▶ Sa prescription doit être réalisée par un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer de la thyroïde et après avis cardiologique.
- ▶ Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être envisagée.

Stratégie thérapeutique

- Au stade localisé, le traitement du cancer médullaire de la thyroïde consiste essentiellement en une thyroïdectomie. En postopératoire, le dosage de la calcitonine basale permet d'affirmer si l'ablation a été complète ou non. Une reprise chirurgicale peut être envisagée en cas de maladie résiduelle locorégionale, mais pas en présence de métastases à distance. En cas de métastases multiples identifiables ou devant une élévation de la calcitonine, indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire, sans masse tumorale identifiable, les traitements systémiques sont essentiellement à visée palliative.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
CAPRELSA constitue une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique. Cette option doit être limitée aux formes symptomatiques et agressives qui correspondent à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide nécessitant l'instauration d'un traitement systémique. En effet, les risques (fréquence et gravité) associés à CAPRELSA, en particulier l'allongement du QT, doivent impérativement être justifiés par rapport à une abstention thérapeutique avec surveillance attentive.

Données cliniques

Le vandétanib (300 mg/j) a été comparé au placebo dans une étude en double aveugle réalisée chez 331 patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde localement avancé non opérable (5 %) ou métastatique (95 %).

- La médiane de survie sans progression, non atteinte dans le groupe vandétanib, a été estimée à 30,5 mois (IC 95 % [25,5-36, 5 mois]) dans le groupe vandétanib *versus* 19,3 dans le groupe placebo, soit un gain absolu d'environ 11 mois en faveur du vandétanib (HR = 0,46 ; IC 95 % [0,31-0,69]).
La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (HR = 0,89 ; IC 99,98 % [0,28-2,85]) au moment de l'analyse de la survie sans progression.

- Ont été plus fréquents avec le vandétanib qu'avec le placebo : arrêts de traitement pour effets indésirables (12 % vs 3 %), événements de grade ≥ 3 (55 % vs 24 %), diarrhée (55 % vs 26 %), rash (45 % vs 11 %), nausées (34 % vs 17 %), hypertension (32 % vs 5 %) et céphalées (26 % vs 9 %).
Un allongement du QT au delà de 500 msec a été observé chez 11 % des patients traités par vandétanib.
- La Commission de la Transparence souligne les points suivants :
 - la longue médiane de survie sans progression observée dans le groupe placebo (19,3 mois), reflète l'inclusion de patients dont la maladie est à progression lente, ce qui rend difficile la transposabilité des résultats aux cancers médullaires agressifs et symptomatiques (population retenue par l'AMM, correspondant à 56 % des patients inclus).
 - le faible effectif de patients RET négatif (2,4 %), ne permet pas de conclure sur la quantité d'effet du vandétanib dans cette sous population.
 - la posologie optimale du vandétanib reste à déterminer compte tenu de la fréquence d'événements indésirables, en particulier un allongement de l'intervalle QT.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CAPRELSA est important.
- Compte tenu :
 - d'un allongement de la survie sans progression par rapport au placebo, mais sans démonstration d'un impact sur la survie globale
 - et d'une absence d'alternative thérapeutique validée,mais considérant la fréquence des événements indésirables, en particulier celle des allongements du QT, la Commission de la Transparence attribue à CAPRELSA une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

