



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juin 2012

CAPRELSA 100 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 220 668-0)

CAPRELSA 300 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 220 669-7)

AstraZeneca

vandétanib

Code ATC : L01XE12 (inhibiteur de protéine kinase)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Une carte d'alerte sera remise au patient à chaque prescription.

Date de l'AMM conditionnelle (procédure européenne centralisée) : 17 février 2012

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Vandétanib

1.2. Originalité

Le vandétanib est un inhibiteur de protéine kinase du VEGFR2, EGFR et du proto-oncogène RET.

1.3. Indication

« Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

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 prise en considération avant la décision d'un traitement individuel (voir informations importantes aux rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).»

1.4. Posologie

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du CMT et dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et expérimenté dans l'évaluation des électrocardiogrammes (ECG).

Une seule délivrance par prescription est autorisée. Pour une délivrance supplémentaire, une nouvelle prescription est requise.

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg à prendre une fois par jour, avec ou sans aliment, à peu près à la même heure chaque jour.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que le patient s'en rend compte. Si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Les patients ne doivent pas prendre une dose double (deux doses en même temps) afin de compenser la dose oubliée.

Les patients traités par CAPRELSA doivent avoir en leur possession la Carte d'Alerte pour le Patient et être informés des risques de CAPRELSA (voir également la notice).

Durée du traitement

CAPRELSA peut être administré jusqu'à ce que les patients atteints d'un CMT n'aient plus de bénéfice du traitement.

Adaptations de la dose

L'intervalle QTc doit être soigneusement évalué avant l'initiation du traitement. En cas de toxicité de grade 3 évaluée selon les Critères de Terminologie Standards pour les Evénements Indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events) ou

d'une toxicité supérieure ou d'un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, l'administration du CAPRELSA doit être au moins temporairement arrêtée, et reprise à une dose réduite quand la toxicité a disparu ou s'est améliorée au grade CTCAE 1 (voir rubrique 4.4). La dose quotidienne de 300 mg peut être réduite à 200 mg (deux comprimés de 100 mg), puis à 100 mg si nécessaire. Le patient doit être surveillé de manière appropriée. Etant donnée la demi-vie de 19 jours, les effets indésirables dont l'allongement de l'intervalle QTc peuvent ne pas se résoudre rapidement (voir rubrique 4.4).

Populations particulières de patients

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez l'enfant. CAPRELSA n'est donc pas indiqué dans la population pédiatrique.

Sujet âgé

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients âgés. Les données cliniques avec CAPRELSA sont limitées chez les patients de plus de 75 ans atteints d'un CMT.

Insuffisance rénale

Une étude de pharmacocinétique chez des volontaires avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère montre que l'exposition au vandétanib après une dose unique est augmentée respectivement jusqu'à 1,5 – 1,6 et 2 fois chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée (clairance de la créatinine de ≥ 30 à < 50 ml/min) et sévère (clairance inférieure à 30 ml/min) à l'état initial (voir rubrique 5.2). Des données cliniques suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale légère. Il y a des données limitées avec 300 mg chez des patients avec une insuffisance rénale modérée : la dose a du être diminuée à 200 mg chez 5 des 6 patients. La dose initiale pourrait être réduite à 200 mg en cas d'insuffisance rénale modérée ; la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont cependant pas été établies avec 200 mg (voir rubrique 4.4). Le CAPRELSA est déconseillé chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, en raison de données limitées chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique

Le CAPRELSA n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale), car les données sont limitées chez les patients ayant une insuffisance hépatique et la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4 du RCP).

Des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler, les comprimés de CAPRELSA peuvent être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis sans l'écraser dans l'eau, remué jusqu'à ce qu'il soit dispersé (environ 10 minutes) et la dispersion obtenue bue immédiatement. Tout résidu dans le verre doit être mélangé avec un demi-verre d'eau et bu. Le liquide peut également être administré par une sonde nasogastrique ou de gastrostomie. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : Antinéoplasiques
L01X : Autres antinéoplasiques
L01XE : Inhibiteurs de protéines kinases
L01XE12 : vandétanib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant 3 études :

- 2 études de phase II non comparatives réalisées à des posologies différentes et ayant inclus 30 patients pour l'une (300 mg, étude 08) et 19 patients pour l'autre (100 mg, étude 68). Elles ne seront donc pas retenues pour l'analyse de l'apport thérapeutique du vandétanib ;
- une étude de phase III versus placebo (étude 58/ZETA) décrite ci-après.

3.1. Efficacité

Etude 58/ZETA (23/11/2006-31/07/2009 avec une randomisation réalisée entre 11/2006 et 10/2007)

Etude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de CAPRELSA à la posologie de 300 mg par jour chez des patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde, localement avancé non opérable ou métastatique.

Parmi les critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 ans ou plus
- diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde confirmé histologiquement, localement avancé non opérable ou métastatique, sporadique ou héréditaire
- présence d'une tumeur unique mesurant ≥ 2 cm ou de lésions multiples avec les critères suivants :
 - une technique de mesure fournissant une section ≥ 5 mm : la somme des diamètres ≥ 4 cm (excluant les lésions < 2 cm) ou
 - une technique de mesure fournissant une section ≤ 5 mm : la somme des diamètres ≥ 2 cm (excluant les lésions mesurant < 1 cm et une atteinte des ganglions lymphatiques $< 1,5$ cm).
- espérance de vie ≥ 12 semaines
- indice de performance de l'OMS (IP OMS) compris entre 0 et 2
- taux de calcitonine ≥ 500 pg/mL (unité conventionnelle) ou $\geq 146,3$ pmol/L (unités internationales standard)
- échantillon tumoral à l'inclusion de l'étude pour une recherche de la mutation de RET (pour la forme sporadique uniquement)
- patient apte à la prise d'un comprimé par voie orale.

Parmi les critères de non-inclusion :

- chirurgie majeure ou radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation (à l'exception de la radiothérapie palliative)
- dernière dose de chimiothérapie antérieure reçue moins de 4 semaines avant la randomisation
- métastases cérébrales ou compression de la moelle épinière, sauf si traitement au moins 4 semaines avant la première dose et stable sans corticoïdes pendant 10 jours
- antécédents cardiaques importants pouvant notamment augmenter le risque d'arythmie ventriculaire

Traitements :

Les patients étaient assignés par randomisation (2:1) à l'un des deux groupes suivants :

- vandétanib (CAPRELSA), à la posologie de 300 mg par jour (n=231)
- placebo (n=100).

Dans le protocole initial, le traitement en double-aveugle était poursuivi jusqu'à progression objective de la maladie déterminée par l'investigateur puis les patients pouvaient être traités ou non par vandétanib en ouvert.

Un amendement au protocole en janvier 2010 a autorisé la levée de l'aveugle avant même une progression objective.

Critère principal : survie sans progression, définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue d'une progression objective de la maladie ou d'un décès du patient quelle qu'en soit la cause (population en ITT).

L'analyse finale était planifiée après la survenue d'au moins 90 événements sur la survie sans progression étaient survenus.

Le protocole initial de l'étude prévoyait également l'analyse de la survie sans progression chez les patients ayant une mutation RET. Un amendement du protocole en mai 2009 (après la fin du recrutement des patients) a supprimé cette analyse en raison des difficultés rencontrées pour établir le statut mutationnel.

Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de réponse objective globale selon les critères RECIST¹ modifiés ;
- survie globale ;
- pourcentage de contrôle de la maladie défini comme une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC) ou une maladie stable (MS) pendant au moins 24 semaines ;
- pourcentage de réponse biochimique complète (RBC) ou partielle (RBP)² selon les taux de calcitonine (CTN) et de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) ;
- délai d'aggravation de la douleur, critère composite utilisant le score de douleur maximale selon le BPI et le recours aux analgésiques opiacés rapportés par les patients

La réponse objective globale et le contrôle de la maladie étaient évalués par lecture indépendante centralisée.

Résultats :

Un total de 331 patients atteints de CMT localement avancé non opérable ou métastatique ont été randomisés : 231 dans le groupe CAPRELSA et 100 dans le bras placebo.

L'âge médian des patients était de 50,7 ans dans le groupe vandétanib et de 52,5 ans dans le groupe placebo. Les patients âgés entre 18 et 40 ans étaient plus nombreux dans le groupe vandétanib que dans le groupe placebo (21,6 versus 10%) alors que ceux âgés entre 40 et 65 ans l'étaient moins (57,1 versus 70%). La majorité des patients avaient un cancer médullaire de la thyroïde de forme sporadique (86,7%) et métastatique (95%). Seul 4% des patients avaient un indice de performance (IP OMS) ≥ 2 . Il est à noter que, parmi les patients inclus, 185 avaient un cancer de la thyroïde symptomatique et progressif (56%).

Les traitements antérieurs les plus fréquents ont été : thyroïdectomie (90,3%), radiothérapie (81%) et chimiothérapie (20,5%).

Lors de l'analyse (réalisée après 124 événements sur la survie sans progression, cut-off au 31/07/2009), la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte chez les patients randomisés dans le groupe vandétanib. Elle a été estimée, selon une modélisation (modèle Weibull) des données observées jusqu'au 43^{ème} percentile à 30,5 mois IC_{95%} [25,5-36,5] dans le groupe vandétanib versus 19,3 mois (IC_{95%} ND) 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] ; p=0,0001). Suite à un amendement du protocole, un total de 51 patients (23/231 dans le groupe vandétanib et 28/100 dans le groupe placebo) ont reçu du vandétanib en ouvert avant que la progression ne soit documentée par lecture centralisée.

¹ Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en :

RC : réponse complète (disparition des lésions cibles),

RP : réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre),
progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre),
stabilisation.

² RBC : réponse biochimique complète (normalisation complète du taux de CTN ou d'ACE confirmée 4 semaines après)

RBP : réponse biochimique partielle (diminution du taux de CTN ou d'ACE > 50% par rapport à la valeur initiale confirmée 4 semaines après)

La 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 : 14% (32/231) du groupe vandétanib et 16% (16/100) du groupe placebo étaient décédés.

A noter qu'après progression évaluée par l'investigateur, 58% des patients (58/100) du groupe placebo ont reçu du vandétanib en ouvert et 19% des patients (44/231) du groupe vandétanib ont poursuivi ce traitement en ouvert.

Les pourcentages de réponse objective, de contrôle de la maladie et de réponse biochimique (critères secondaires) ont été plus élevés dans le groupe vandétanib que dans le groupe placebo. Aucune réponse complète selon les critères RECIST n'a été observée dans les 2 groupes de traitement (cf tableau 2 ci-après).

Tableau 2. Résultats des critères secondaires en intention de traiter (étude 58/ZETA)

	vandétanib % (n)	placebo % (n)	OR IC _{95%}
pourcentage de réponse objective : RP+RC	45 (104/231) dont 0% de RC	13 (13/100) dont 0% de RC	5,48 [2,99 ; 10,79]
pourcentage de contrôle de la maladie : RP+RC+MS	87 (200/231)	71 (71/100)	2,64 [1,48 ; 4,69]
Pourcentage de réponse biochimique (RBP+RBC) :			
- calcitonine	69 (160/231) dont 1,3% de RC	3 (3/100) dont 0% de RC	72,9 [26,2 ; 303,2]
- antigène carcinoembryonnaire	52 (119/231) dont 3% de RC	2 (2/100) dont 2% de RC	52 [16 ; 320,3]

Le délai médian d'aggravation des douleurs évalué par les patients (critère composite utilisant le score de douleur maximale selon le BPI et le recours aux analgésiques opiacés rapportés par les patients) a été en faveur du groupe vandétanib (7,9 mois, 49%) versus placebo (3,3 mois, 57%), HR=0,61 IC_{97,5%} [0,43 ; 0,87]. Ces résultats sont à interpréter avec précaution compte tenu des nombreuses données manquantes (jusqu'à 75% à certains temps d'évaluation).

Aucune différence de qualité de vie évaluée à partir du score FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy general Scale) n'a été observée entre les 2 groupes.

Dans une analyse en sous groupe, la survie sans progression chez les patients ayant un temps de doublement de la calcitonine ou de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) ≤ à 24 mois à l'inclusion³ a été en faveur du vandétanib par rapport au placebo (HR =0,31 pour la calcitonine et 0,19 pour l'ACE ; valeurs des intervalles de confiances non disponibles).

Statut de la mutation RET (mutation réarrangée au cours d'une transfection)

La mutation RET a été recherchée par PCR pour la mutation M918T (sur l'exon 16) et par séquençage direct de l'ADN pour les mutations sur six exons 10, 11, 13, 14, 15 et 16.

Le statut mutationnel RET était positif⁴ chez 56,5% (187/331) des patients, négatif⁵ chez 2,4% (8/331) et inconnu chez 41,1% (136/331). Le statut de la mutation a été classé inconnu principalement en raison des résultats non disponibles par séquençage direct de l'ADN.

³ Ces paramètres correspondent à des marqueurs de mauvais pronostic et à une maladie agressive.

⁴ Une tumeur a été considérée comme RET positive si elle présentait la mutation M918T et/ou une mutation RET de l'un des six exons séquencés (10, 11, 13, 14, 15 et 16).

⁵ Une tumeur a été considérée comme RET négative si elle ne présentait pas la mutation M918T et une forme sauvage de RET dans les six exons séquencés (10, 11, 13, 14, 15 et 16).

La quantité d'effet avec un statut mutationnel RET négatif est difficilement appréciable dans la mesure où seuls 2,4% des patients ayant ce statut ont été identifiés dans l'étude.

A cet égard, le libellé de l'indication validée par l'AMM précise que : « 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 prise en considération avant la décision d'un traitement individuel ». La recherche du statut de la mutation RET est recommandée dans le RCP.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire devra mettre en place une étude non comparative afin d'évaluer l'efficacité selon le statut de la mutation RET chez environ 60% des patients qui seront traités par vandétanib au sein de l'union européenne. L'analyse finale devra être réalisée lorsqu'environ 80 patients seront inclus et la durée de l'étude est estimée à 38 mois.

Dans le protocole de l'étude, le calcul du nombre de sujets nécessaires a été notamment basé sur une médiane de survie sans progression de 12 mois dans le groupe placebo. Or, la Commission constate que la médiane de survie sans progression observée dans le groupe placebo de l'étude pivot a été de 19,3 mois. Cette longue durée reflète l'inclusion de patients dont la maladie est à progression lente ce qui rend difficile l'interprétation des résultats dans la sous population de patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde agressive et symptomatique (population retenue par l'AMM). Cette sous-population est caractérisée par une évolution rapide à la fois des symptômes et des localisations métastatiques. Par ailleurs, aucune analyse en sous groupe axée sur ces paramètres n'était prévue au protocole.

3.2. Tolérance

3.2.1 Données issues de l'étude de phase III (58/ZETA) durant la période randomisée

Durant la période de traitement en double-aveugle, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 12% (28/231) des patients du groupe vandétanib et 3% (3/99) des patients du groupe placebo.

Une réduction de dose de vandétanib a été réalisée chez 36% des patients et une interruption de dose chez 47%.

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 31% (71/231) dont 2% de décès dans le groupe vandétanib et de 13% (13/99) dont 2% de décès dans le groupe placebo. Ces événements indésirables graves rapportés fréquemment dans le groupe vandétanib ont été d'ordre infectieux, gastro-intestinal, métabolique et nutritionnel, vasculaire et respiratoire.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 55% des patients (128/231) du groupe vandétanib et 24% des patients (24/99) du groupe placebo. Le plus fréquent a été la diarrhée (11% vs 2%).

Les événements les plus fréquents (>25%) dans le groupe vandétanib (n=232) par rapport au placebo (n=99) ont été : une diarrhée (55% vs 26%), des rashes cutanés (45% vs 11%), des nausées (34% vs 17%), une hypertension (32% vs 5%) et des céphalées (26% vs 9%).

Parmi les événements indésirables particuliers

Allongement du QTc et torsades de pointes

Un allongement du QTc à l'ECG au-delà de 500 msec a été observé chez 11% (26/231) des patients. Cinq cas de torsades de pointe ont été rapportés dans des études autres que celle de phase III ZETA.

Compte tenu notamment de l'allongement du QTc, de la toxicité gastrointestinale (diarrhée pouvant induire un déséquilibre électrolytique) et également de la demi-vie longue du vandétanib de 19 jours, le traitement par vandétanib est contre-indiqué en cas de (cf RCP) :

- intervalle QTc supérieur à 480 msecondes
- syndrome du QTc long congénital
- utilisation concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou entraîner des torsades de pointe.

Le plan de gestion de risque mentionne :

- risques importants identifiés : diminution de l'appétit, événements cérébrovasculaires, cholélithiase, diarrhée, dysphagie, insuffisance cardiaque, hypertension, hypocalcémie, infections, pneumopathie interstitielle, perforation intestinale et/ou obstruction, pancréatite, photosensibilité, pneumonie, Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, prolongation du QTc et torsades de pointes, insuffisance rénale, réactions cutanées, perte de poids
- risques importants potentiels : interactions médicamenteuses, insuffisance hépatique, toxicité pour la reproduction
- données manquantes importantes, notamment : utilisation à long terme, en pédiatrie, chez les sujets âgés, insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux modérés à sévères.

Le PGR prévoit la mise en place des mesures suivantes :

- un document éducationnel à destination des professionnels de santé et une carte d'alerte du patient).
- une étude de recherche de dose (étude D4200C00097) en double aveugle comparant 150 mg à 300 mg en termes de pourcentage de réponse objective (fin de l'étude prévue en octobre 2015).

Au regard du risque élevé de survenue d'événements indésirables cardiaques constaté avec une posologie de vandétanib à 300 mg/j dans l'étude pivot et dans l'attente des résultats de cette étude, la posologie de vandétanib optimale reste donc à définir.

3.2.2 Données des ATU nominatives

En France, une ATU nominative pour vandétanib a été accordée à 57 patients à la date du 16 novembre 2011.

L'âge moyen des patients était de 57 ans (11-84 ans). La majorité des patients avaient un cancer médullaire de la thyroïde de forme sporadique (73,2%), 9% de forme héréditaire et 17,8% de forme non documentée.

A la date du 16 novembre 2011, 30 patients (53,5 %) ont eu au moins un événement indésirable dont 25 patients (44,5 %) ont eu un événement indésirable considéré par le prescripteur comme relié au vandétanib.

Des effets indésirables ont été notifiés spontanément par les médecins prescripteurs chez 44,5 % des patients (25/46).

Au total, 69 événements indésirables imputables au vandétanib (29 graves et 40 non graves) ont été rapportés parmi lesquels 22 effets indésirables ont été d'ordre cutané, 12 d'ordre cardiovasculaire (dont 4 allongements du QTc), 11 d'ordre gastro-intestinal (dont 8 diarrhées) et 3 d'ordre neurologique.

3.3. Conclusion

Le vandétanib 300 mg/jour a été comparé au placebo dans une étude de phase III en double aveugle réalisée chez 331 patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde localement avancé non opérable ou métastatique. Les patients devaient avoir une tumeur mesurable et un taux de calcitonine élevé à l'inclusion.

La majorité des patients d'âge médian 51,5 ans avaient un cancer médullaire de la thyroïde de forme sporadique (86,7%) et métastatique (95%). Les données disponibles chez les patients ayant une maladie localement avancée non opérable et sans métastase sont donc très limitées (5% des patients).

La médiane de survie sans progression (critère principal) n'ayant pas été atteinte chez les patients randomisés dans le groupe vandétanib, a été estimée selon une modélisation statistique 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] ; p=0,0001).

La survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (HR = 0,89 ; IC_{99,98%} [0,28-2,85]) au moment de l'analyse de la survie sans progression.

Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe vandétanib que dans le groupe placebo mais aucune réponse complète n'a été observée (45% vs 13% ; OR=5,48[2,99 ; 10,79]).

Aucune différence de qualité de vie selon le questionnaire FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy general Scale) n'a été observée entre les 2 groupes.

Durant la période de traitement en double-aveugle, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 12% (28/231) des patients du groupe vandétanib et 3% (3/99) des patients du groupe placebo.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 55% des patients (128/231) du groupe vandétanib et 24% des patients (24/99) du groupe placebo. Le plus fréquent a été la diarrhée (11% vs 2%).

Les événements les plus fréquents (>25%) dans le groupe vandétanib par rapport au placebo ont été : diarrhée (55% vs 26%), rash (45% vs 11%), nausée (34% vs 17%), hypertension (32% vs 5%) et céphalée (26% vs 9%).

Un allongement du QTc à l'ECG au-delà de 500 msec a été observé chez 11% (26/231) des patients.

Au vu des données de tolérance et en particulier de sa toxicité cardiaque, l'indication AMM du vandétanib, au stade localement avancé non opérable ou métastatique, a été limitée aux patients ayant une évolution symptomatique et agressive du cancer médullaire de la thyroïde ce qui correspond à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide nécessitant l'instauration d'un traitement.

La Commission souligne que :

- la médiane de survie sans progression observée dans le groupe placebo de l'étude pivot a été de 19,3 mois. Cette longue durée reflète l'inclusion de patients dont la maladie est à progression lente ce qui rend difficile l'interprétation des résultats dans la sous population de patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique (population retenue par l'AMM correspondant à 56% des patients inclus).
- des données limitées ont concerné les patients identifiés avec un statut RET négatif (2,4%) ce qui ne permet pas de conclure sur la quantité d'effet du vandétanib dans cette sous population.
- au regard de la fréquence significative d'événements indésirables, en particulier un allongement de l'intervalle QTc avec risque de torsade de pointe, dans l'attente des résultats de l'étude comparant 150 mg à 300 mg, la posologie optimale du vandétanib reste donc à déterminer.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu :

Le cancer médullaire de la thyroïde est un cancer qui se développe aux dépens des cellules C para-folliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine. Deux formes de cancers médullaires de la thyroïde existent : la forme sporadique dans la majorité des cas et la forme héréditaire dans environ un tiers des cas.

L'évolutivité de la maladie est variable, elle peut progresser lentement sur plusieurs années même au stade métastatique, ou à l'inverse, l'évolution des métastases peut être rapide avec apparition de symptômes (tels que douleurs, flushs et diarrhées) et mise en jeu du pronostic vital à court terme.

CAPRELSA est un traitement spécifique du cancer médullaire de la thyroïde à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de CAPRELSA est moyen notamment en raison du profil de tolérance et en particulier de la toxicité cardiaque préoccupante (allongement de l'intervalle QTc) ;

Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique ;

Intérêt de santé publique :

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) étant une pathologie rare, son fardeau est faible. Et dans l'indication de CAPRELSA (CMT agressif et symptomatique), le fardeau est au mieux faible.

La prise en charge des maladies rares est inscrite dans le deuxième Plan National « Maladies Rares » (2011-2014).

Au vu des données disponibles, l'impact de CAPRELSA sur la morbi-mortalité des patients traités est faible. La transposabilité des résultats à la pratique courante n'est pas garantie, du fait notamment de l'inclusion non exclusive dans l'essai de patients présentant une maladie progressive et symptomatique et de l'absence de données probantes en termes de bénéfice pour les patients en fonction de la présence ou non d'une mutation RET.

En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie et sur l'organisation du système de soins n'est pas quantifiable.

CAPRELSA, seul traitement médicamenteux dans cette pathologie au stade localement avancé inopérable ou métastatique, représente un moyen thérapeutique dans la prise en charge des patients avec CMT. Il apporte une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'ISPA pour CAPRELSA dans cette indication.

Au stade localement avancé non opérable ou métastatique, il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée ;

En conséquence, le service médical rendu de CAPRELSA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu :

Compte tenu :

- d'un allongement de la survie sans progression par rapport au placebo mais sans impact démontré sur la survie globale,
- d'une absence d'alternative thérapeutique validée,
- mais considérant la fréquence significative des événements indésirables, en particulier celle des allongements du QTc,

la Commission de la Transparence attribuée à CAPRELSA une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde agressive et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade localisé, le traitement du cancer médullaire de la thyroïde est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En postopératoire, le dosage de 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. La chimiothérapie n'a pas, à ce jour, fait la preuve de son efficacité, avec un taux de réponse objective de 20% environ et une amélioration symptomatique souvent partielle et transitoire, sans bénéfice sur la survie globale. La radiothérapie cervico-médiastinale a été proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve évidente de son efficacité. Des données préliminaires (petites séries de cas) ont montré que la radio-immunothérapie anti-ACE a permis une amélioration symptomatique, une stabilisation des lésions avec une amélioration de la survie globale avec cependant, un facteur limitant, la toxicité hématologique.

Enfin, le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur doit être entrepris.

Les recommandations américaines du NCCN⁶ de 2011 proposent CAPRELSA comme une option pour le traitement du carcinome médullaire thyroïdien :

- au stade locorégional inopérable ou en cas de progression,
 - au stade métastatique en présence ou non de symptômes,
- contrairement à l'AMM européenne qui restreint l'indication aux seuls patients ayant une évolution à la fois symptomatique et agressive.

Place de CAPRELSA dans la stratégie thérapeutique

En l'état actuel des connaissances, CAPRELSA constitue une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer médullaire de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limitée aux formes symptomatiques et agressives ce qui correspond à une détérioration clinique, biologique et radiologique rapide nécessitant l'instauration d'un traitement systémique. L'indication du traitement ne doit pas être fondée sur un seul critère comme la progression tumorale selon les critères RECIST.

Au regard de la fréquence et la gravité des événements indésirables, en particulier l'allongement du QTc, la Commission insiste sur la nécessité de sélectionner les patients justifiant d'un traitement systémique par CAPRELSA de ceux relevant d'une abstention thérapeutique associée à une surveillance attentive. Selon les experts, l'identification des patients passe par les trois critères de progression de la maladie représentés par la clinique et incluant la symptomatologie, l'évolution des images radiologiques et la mesure du temps

6 Thyroid Carcinoma. NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology). Guidelines. Version 2. 2011

de doublement de la calcitonine, marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi. Pour le CMT, il existe une bonne corrélation entre le taux de CT et la masse tumorale.⁷

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

4.4. Population cible

La population cible de CAPRELSA est représentée par les patients adultes ayant un cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

L'incidence des cancers de la thyroïde a été estimée à 6 600 pour l'année 2011. Le cancer médullaire de la thyroïde représente 5 à 10 % de ces cancers⁸ soit entre 330 et 660 patients par an. La fourchette basse sera retenue pour le calcul de la population cible dans la mesure où le taux standardisé d'incidence du cancer médullaire de la thyroïde a été de 0,33/100 000 quelque soit le sexe (entre les années 2000 et 2004)⁹, soit 215 cas par an pour la population française.

Environ 12% des patients diagnostiqués pour un cancer médullaire de la thyroïde sont d'emblée au stade métastatique¹⁰.

Des données épidémiologiques précises sur les proportions de patients diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé non opérable ou diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade localement avancé non résécable ou métastatique ne sont pas disponibles. Ces proportions sont estimées à environ un tiers des cas sur avis d'experts. Sur ces bases, on estime le nombre de patients au stade localement avancé inopérable ou métastatique à environ 150 patients.

Un traitement systémique par CAPRELSA ne devant être réservé qu'aux patients ayant une maladie symptomatique et agressive (comme décrit dans la stratégie thérapeutique), sur avis d'experts, la population cible de CAPRELSA serait comprise entre 70 et 130 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%

La Commission souhaite revoir le produit à l'aune des résultats de l'étude demandée dans le cadre de l'AMM conditionnelle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de CAPRELSA selon le statut de la mutation RET. Elle souhaite à cette occasion disposer de données sur le statut RET chez les patients français traités par cette spécialité, et ce dans un délai maximum de deux ans. Un recours aux données du réseau TUTHYREF peut être envisagé.

7 Cohen R, Campos MJ, Salaun C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and cure in medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:919–22.

8 Niccolli-Sire P, Conte-Devolx B. Cancer médullaire de la thyroïde. Annales d'Endocrinologie. Orphanet. Octobre 2007

9 Colonna M, Bossard N, Guizard AV, Remontet L, Grosclaude P; le réseau FRANCIM, Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival. Ann Endocrinol (Paris). 2010 Mar;71(2):95-101

10 Modigliani E, Cohen R et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma : results in 899 patients. Clinical Endocrinology 1998 ; 48 : 265-273