

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018****vandétanib*****CAPRELSA 100 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 340009 220 668 0 6)

CAPRELSA 300 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 220 669 7 4)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	L01XE12 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. Caprelsa est indiqué pour <u>les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans.</u> 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.»

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

SMR	Important.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité disponibles issues d'une cohorte monocentrique de 17 patients pédiatriques, qui suggèrent une efficacité du vandétanib sur la réponse tumorale, mais ne permettent pas de quantifier l'apport du vandétanib, notamment en termes de survie et de qualité de vie, - la fréquence des événements indésirables, notamment celle des allongements du QTc et les incertitudes à long terme en particulier concernant l'impact du vandétanib sur le développement psychomoteur, neuro-cognitif et la croissance staturo-pondérale, - le besoin médical non couvert dans cette maladie, <p>la Commission considère que CAPRELSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.</p>
ISP	CAPRELSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>CAPRELSA est un traitement systémique du cancer médullaire de la thyroïde chez l'enfant âgé de plus de 5 ans au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limité aux formes symptomatiques et agressives.</p> <p>Les formes symptomatiques et agressives sont définies par trois critères cumulatifs de progression de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la détérioration clinique incluant la symptomatologie, - l'évolution des images radiologiques, - et la mesure du temps de doublement de la calcitonine, marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi. <p>L'indication du traitement ne doit pas être fondée sur la détérioration isolée d'un seul de ces trois critères.</p> <p>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.</p> <p>La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CAPRELSA par des centres de référence et 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 chez l'enfant (endocrinologue).</p>
Recommandations	<p>► Conditionnements</p> <p>La Commission regrette que cette extension d'indication n'ait pas été associée à la mise à disposition d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie, alors qu'une solution orale a été utilisée dans l'étude pivot chez l'enfant. En effet, pour les enfants ne pouvant pas avaler les comprimés, il est préconisé dans le RCP de les disperser dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Par ailleurs, une présentation dosée à 50 mg n'a à ce jour pas été développée, malgré la demande de l'EMA, ce qui rend délicats les ajustements de dose en cas de mauvaise tolérance.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite obtenir des données de suivi de l'efficacité et de la tolérance de CAPRELSA chez les enfants et les adolescents traités, en particulier en termes de survie, de développement psychomoteur et neuro-cognitif, de croissance staturo-pondérale et de toxicité cardiaque. Ces données devront être collectées au moyen d'un registre, de préférence international, eu égard à l'incidence très faible de la maladie.</p> <p>Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>17/02/2012 (procédure centralisée – AMM conditionnelle) Rectificatif d'AMM en date du 16/12/2016 : extension d'indication aux adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans 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 (objet du présent avis).</p> <p><u>AMM conditionnée</u> aux résultats d'une étude randomisée chez des patients ayant un cancer médullaire de la thyroïde agressif et symptomatique afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de Caprelsa chez les patients porteurs et non porteurs de la mutation RET (résultats attendus pour 2020).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>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 incluant notamment des éléments sur les risques d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible est remise au patient à chaque prescription.</p>
Classification ATC	<p>2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE12 vandétanib</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de CAPRELSA (vandétanib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication chez les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus ayant un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

CAPRELSA a obtenu un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge chez l'adulte du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique (Avis de la Commission de la Transparence du 20/06/2012¹) (cf. paragraphe 08 Analyse des données disponibles).

¹ HAS – Avis de la Commission de la Transparence CAPRELSA du 20/06/2012. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/caprelsa_20062012_avis_ct12099.pdf

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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.

Caprelsa est indiqué pour les adultes, **les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans**.

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.»

04 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. »

« 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) ».

« Posologie pour les patients pédiatriques atteints de CMT

Chez les patients pédiatriques, la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle en mg/m^2 . Les patients pédiatriques traités par Caprelsa et les personnels soignants doivent avoir à disposition le guide posologique. Ils doivent être informés de la posologie initiale conforme à la prescription initiale et de toute adaptation posologique ultérieure. Les schémas posologiques recommandés et les adaptations posologiques sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Nomogramme posologique pour les patients pédiatriques atteints de CMT

Surface corporelle (m^2)	Posologie initiale (mg) ^a	Augmentation posologique (mg) ^b en cas de bonne tolérance après 8 semaines à la posologie initiale	Réduction posologique (mg) ^c
0.7 - < 0.9	100 tous les deux jours	100 par jour	-
0.9 - < 1.2	100 par jour	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200-100-200-100	100 tous les deux jours
1.2 - < 1.6	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200-100-200-100	200 par jour	100 par jour
≥ 1.6	200 par jour	300 par jour	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200-100-200-100

^a La posologie initiale est la dose à administrer au début du traitement.

^b Les doses de vandétanib supérieures à $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ n'ont pas été administrées aux patients pédiatriques pendant les études cliniques

^c Les patients qui présentent un effet indésirable nécessitant une réduction posologique doivent suspendre le vandétanib pendant au moins une semaine. Le traitement peut être repris à dose réduite après résolution de l'effet indésirable.

Ajustements posologiques chez les patients pédiatriques atteints de CMT

- En cas de toxicité de grade 3 ou supérieur selon le CTCAE ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, interrompre l'administration de vandétanib jusqu'à résolution totale de la toxicité ou diminution à un grade 1 du CTCAE puis reprise du traitement par vandétanib à une dose réduite.
- Les patients traités à la dose initiale (a dans le Tableau 1) doivent reprendre le traitement à une dose réduite (c dans le Tableau 1).
- Les patients traités à une dose augmentée (b dans le Tableau 1) doivent reprendre le traitement à la dose initiale (a dans le Tableau 1). En cas de nouvelle toxicité de grade 3 ou supérieur selon les critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE) ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, interrompre le traitement par Caprelsa jusqu'à résolution totale de la toxicité ou diminution au grade 1 du CTCAE puis reprise du traitement à une dose réduite (c dans le Tableau 1).

En cas de récurrence d'un effet indésirable de grade 3 ou supérieur ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, l'administration du vandétanib doit être interrompue définitivement.

Le patient devra être surveillé de manière appropriée. Etant donné que la demi-vie du vandétanib est de 19 jours, il est possible que la résolution des événements indésirables y compris les allongements de l'intervalle QTc ne s'observe pas rapidement (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

Le vandétanib peut être administré jusqu'à progression de la maladie ou tant que le bénéfice de la poursuite du traitement reste supérieur aux risques encourus, en tenant compte de la gravité des événements indésirables par rapport au degré de stabilisation clinique de l'état tumoral (voir rubrique 4.8).

Populations particulières de patients

Population pédiatrique

Caprelsa ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 5 ans. La sécurité et l'efficacité de Caprelsa chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Aucune expérience n'est disponible chez des patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints d'un CMT héréditaire (voir rubrique 5.1). Les patients âgés de 5 à 18 ans doivent recevoir une posologie conformément au nomogramme du Tableau 1. Les posologies de vandétanib supérieures à 150 mg/m² n'ont pas été utilisées au cours des études cliniques chez les patients pédiatriques. »

« Mode d'administration

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler, les comprimés de vandétanib 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. »

05 BESOIN MEDICAL

L'incidence annuelle des cancers de la thyroïde chez l'enfant a été estimée à 0,54 cas pour 100 000 patients par an². Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), qui se développe aux dépens des cellules C parafolliculaires thyroïdiennes responsables de la sécrétion de calcitonine, représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde³.

Alors que chez l'adulte il est majoritairement de forme sporadique, chez l'enfant il est presque toujours de forme familiale (mode de transmission autosomique dominant) et fait partie d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), en lien avec une mutation germinale du proto-oncogène *RET*⁴. Lorsque l'enfant est le cas index, il s'agit souvent d'une mutation *de novo* du proto-oncogène *RET*. Les manifestations cliniques sont liées au type de NEM2. On distingue les NEM2A (60% des NEM2), le CMT isolé (35% des NEM2) et les NEM2B (5% des NEM2). La NEM2B associe un CMT, un phéochromocytome (dans 50% des cas) et une ganglioneuromatose diffuse, alors que le NEM2A associe en plus une hyperparathyroïdie primaire dans 20 à 30% des cas. Les mutations *RET* situées au niveau des codons 918 (95% des NEM2B) et 883, caractéristiques de la NEM2B, sont associées à un CMT survenant à un jeune âge, souvent présent dès la naissance, et considéré comme le plus agressif⁴.

Au stade localisé, le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En post-opératoire, le dosage de calcitonine basal 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.

Le CMT héréditaire peut être prévenu par la thyroïdectomie totale avant la survenue de métastases ganglionnaires. L'âge de réalisation et l'étendue de la chirurgie prophylactique font l'objet de recommandations spécifiques selon le niveau de risque^{5,6}.

En raison de certains diagnostics tardifs ou de tumeurs plus agressives, des métastases sont possibles en dépit de la chirurgie thyroïdienne (principalement ganglionnaires, pulmonaires ou osseuses). Au stade métastatique le taux de survie est de 51% à 1 an, 26% à 5 ans et 10% à 10 ans⁷. Dans ces situations ou devant une élévation de la calcitonine indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire sans masse tumorale identifiable, les traitements étaient jusqu'à récemment essentiellement à visée palliative, associant des traitements locaux des sites métastatiques (chirurgie, radiofréquence, irradiation...) et des traitements systémiques. 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 peut être proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve robuste de son efficacité Erreur ! Signet non défini.

Depuis 2012, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ) ont eu l'AMM chez l'adulte suite à la démonstration par rapport au placebo d'un gain

² Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res* 2009 ; 156 : 167-72.

³ Niccolli-Sire P, Conte-Devolx B. Cancer médullaire de la thyroïde. *Annales d'Endocrinologie. Orphanet*. Juillet 2007

⁴ Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. *Bull Cancer* 2013; 100: 780-8.

⁵ INCa. Recommandations et référentiels. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique : cancer médullaire familial et néoplasie endocrinienne multiple de type 2. 2009.

⁶ Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association Guideline for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567-610.

⁷ Pacini F, Castagna MG, Brilli L et al. Thyroid Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2012; 23: 110-9.

en termes de survie sans progression et de taux de réponse, avec toutefois la démonstration d'une absence de gain en survie globale. Leur indication est limitée au CMT agressif et symptomatique / progressif, au stade localement avancé non opérable ou métastatique et ce sont des traitements systémiques de première ligne à ce stade de la maladie selon le NCCN 2017⁸.

La prise en charge du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable **OU** au stade métastatique n'est pas spécifiquement décrite chez l'enfant dans les recommandations^{6,7,8}. Les données sont limitées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase chez l'enfant (données avec le vandétanib issues d'une étude de phase II non comparative et absence de donnée avec le cabozantinib).

Chez l'enfant, le besoin médical peut être considéré comme non couvert actuellement dans le CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le cabozantinib (COMETRIQ, non commercialisé à ce jour) a une AMM uniquement chez l'adulte dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), localement avancé ou métastatique, progressif et non résécable. Etant donné qu'aucune donnée n'est disponible avec le cabozantinib chez l'enfant et que les recommandations ne le citent pas comme pouvant être utilisé spécifiquement dans la population pédiatrique^{6,7,8}, il n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent chez l'enfant.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Chez les adolescents et les enfants de plus de 5 ans, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Non précisé
Allemagne	OUI chez l'adulte ; Evaluation en cours dans la population pédiatrique	Adultes ; Evaluation en cours dans la population pédiatrique
Pays-Bas	OUI	Celle de l'AMM
Belgique	OUI	Celle de l'AMM
Espagne	OUI	Celle de l'AMM

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. May 2017. Version 2.2017

Italie	OUI	Adultes (pas de remboursement demandé dans la population pédiatrique)
--------	-----	---

CAPRELSA n'a pas l'AMM aux Etats-Unis en pédiatrie à ce jour.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les résultats d'une étude de phase I/II non comparative, monocentrique ayant évalué le vandétanib chez 16 patients âgés de 9 à 17 ans ayant un CMT localement avancé non opérable ou métastatique avec une mutation germinale *de novo* du proto-oncogène RET dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple de type 2A ou 2B (étude IRUSZACT0098).

Le laboratoire a également soumis deux cas cliniques publiés décrivant l'efficacité du vandétanib chez deux enfants âgés de 7 et 12 ans ayant un CMT métastatique dans un contexte de NEM2B, qui ne seront pas retenus en raison du faible niveau de preuve de ces données^{9,10}.

08.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte ¹

Le vandétanib 300 mg/jour a été comparé au placebo dans une étude de phase III en double aveugle (étude 58/ZETA) 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 avait 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 ont été très limitées (5% des patients). Le statut mutationnel RET était positif chez 56,5% (187/331) des patients, négatif chez 2,4% (8/331) et inconnu chez 41,1% (136/331).

La médiane de survie sans progression (critère de jugement 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 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.

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]).

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%).

⁹ Narayanan VK, Ronghe M, MacGregor FB et al. Use of vandetanib in metastatic medullary carcinoma of thyroid in a pediatric patient with multiple endocrine neoplasia 2B. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 155-7.

¹⁰ Segura D, Dupuis C, Chabre O et al. Carcinome médullaire de la thyroïde métastatique : efficacité à moyen terme d'un traitement par vandétanib sans chirurgie thyroïdienne chez un enfant porteur d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2B. *Archives de Pédiatrie* 2016; 23:840-844.

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 vue 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.

08.2 Efficacité chez l'adolescent et l'enfant à partir de l'âge de 5 ans

Etude IRUSZACT0098 ¹¹	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du vandétanib chez les patients âgés de 5 à 18 ans ayant un CMT héréditaire (NEM 2A ou 2B) localement avancé non opérable ou métastatique.
Méthode	Etude de phase I/II non comparative.
Population étudiée	Patients âgés de 5 à 18 ans ayant un CMT héréditaire (NEM 2A ou 2B) localement avancé non opérable ou métastatique.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de 5 à 18 ans; - ayant un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) héréditaire, confirmé histologiquement, dans un contexte de néoplasie endocrinienne multiple de type 2A ou 2B localement avancé non opérable ou métastatique ; - mutation germinale documentée du proto-oncogène <i>RET</i> ; - maladie mesurable selon les critères RECIST 1.0 ; - patients ayant un score supérieur à 50 sur l'échelle de Landsky pour les patients âgés de 10 ans ou moins et sur l'échelle de Karnofsky pour les patients âgés de plus de 10 ans ; - patients en capacité de prendre une des formes orales du vandétanib ; - patients sous traitement hormonal thyroïdien substitutif pour ceux ayant précédemment eu une thyroïdectomie.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - taux élevé de catécholamines plasmatiques (diagnostic de phéochromocytome) ; - antécédents d'arythmie symptomatique ou nécessitant un traitement et allongement du QTc ; - taux plasmatique de potassium < 3.5 mmol/l ou de calcium ou de magnésium en-dessous de la limite basse de la normale ; - pression artérielle diastolique > 95% de la normale pour l'âge sur au moins 2 des 3 mesures.
Traitement	<p>Les patients ont reçu du vandétanib sous forme de solution orale à 10 mg/ml ou sous forme de comprimé de 50 ou 100 mg, à la dose initiale de 100 mg/m²/jour par cycle de 28 jours, pouvant être augmentée à 150 mg/m²/jour en cas de bonne tolérance. Le traitement a été administré par sonde nasogastrique ou gastrostomie en cas de nécessité. La durée du traitement (nombre de cycles administrés) n'a pas été limitée dans le protocole.</p> <p>Le traitement a été arrêté en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - progression tumorale clinique ou radiographique, - élévation des taux de calcitonine (CTN) et d'antigène carcino-embryonnaire

¹¹ Fox E, Widemann BC, Chuk MK et al. Vandetanib in Children and Adolescents with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Associated Medullary Thyroid Carcinoma. Clin Cancer Res 2013; 19:4239-48.

	(ACE) avec progression tumorale.
Déroulement de l'étude	Etude monocentrique conduite par le <i>National Cancer Institute</i> aux Etats-Unis. Le premier patient a été inclus le 13/07/2007. La durée de la période d'inclusion pour les 16 premiers patients n'est pas connue, cependant les 16 premiers patients ont été inclus avant le 17/07/2011 (date de l'analyse principale). Un patient supplémentaire a ensuite été inclus le 17/10/2012 (après l'analyse principale).
Traitement associé	Enalapril pour le traitement de l'hypertension associée au vandétanib (2,5 mg/j chez les enfants < 50 kg et 5 mg/j chez les enfants ≥ 50 kg).
Différents critères de jugements principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse tumorale selon les critères RECIST 1.0¹² mesurée par les investigateurs après les cycles 2, 4, 6, 8 puis tous les 4 cycles ; - Taux de réponse biologique (si > 2 fois la limite supérieure de la normale à la randomisation)¹³ ; - Diarrhées liées au cancer (si ≥ 5 selles liquides/jour à l'inclusion)¹⁴, sur la base des informations rapportées par le patient ; - Tolérance.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP) - Survie globale (SG).
Calcul du nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon a été calculée sur la base des résultats préliminaires chez l'adulte à la date du protocole (5/18 patients avec un taux de réponse de 28% et une borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95% de 10%). Un échantillon de 21 patients devait permettre de confirmer l'hypothèse d'un taux de réponse compris entre 10% et 30%, avec un risque alpha unilatéral de 0,1 et une puissance de 80%.
Analyse statistique	Aucune analyse statistique n'a été prévue.
Principaux amendements au protocole	Le protocole a été amendé en 2013, après l'analyse principale du 17/07/2011, pour inclure notamment la possibilité de poursuivre le traitement en cas de progression de la maladie après obtention d'une réponse partielle, tant qu'un bénéfice clinique est observé.

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus

Au 17/07/2011, un total de 16 patients a été inclus de façon séquentielle dans l'étude, dont 10 adolescents (13 à 17 ans) inclus avec une dose d'instauration du traitement de 100 mg/m²/jour et 1 avec une dose d'instauration du traitement de 150 mg/m²/jour. Un total de 6 enfants âgés de 9 à 12 ans a été inclus avec une dose d'instauration du traitement de 100 mg/m²/jour, après que la

¹² Critères RECIST 1.0 : 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 (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre),

Stabilisation.

¹³ RBC : réponse biologique complète (normalisation complète du taux de CTN ou d'ACE confirmée 4 semaines après),

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

Progression (augmentation du taux de CTN ou d'ACE > 50% par rapport à la valeur initiale sur 2 mesures consécutives à au moins 4 semaines d'intervalle),

Stabilisation.

¹⁴ Bénéfice clinique sur les selles :

RC : réponse complète (0-2 selles/jour maintenu à 4 semaines),

RP : réponse partielle (réduction de 50% de la fréquence des selles/jour pendant 4 semaines).

tolérance ait été évaluée chez les 3 premiers adolescents inclus. Une augmentation de la dose à 150 mg/m²/jour a été effectuée chez 7/9 adolescents à partir du cycle 3.

Les patients étaient âgés de 9 à 17 ans (moyenne = 14,2 ans) et aucune donnée chez les patients de 5 à 8 ans n'est disponible. Ils avaient eu une thyroïdectomie partielle ou totale pour 81,3% (13/16) d'entre eux. Une mutation *de novo* du proto-oncogène RET au niveau du codon 918 (caractéristique d'une NEM de type 2B) a été retrouvée chez 15/16 patients (93,8%) et 1/16 patient avait un polymorphisme RET-G691S.

A noter qu'un patient supplémentaire porteur d'une mutation *de novo* du proto-oncogène RET au niveau du codon 918 a été inclus après l'analyse du 17/07/2011.

La durée médiane de traitement a été de 24,6 mois au 17/07/2011.

Résultats sur les différents critères de jugement principaux

➤ Réponse tumorale mesurée par les investigateurs selon les critères RECIST 1.0 :

Un total de 14/16 patients (87,5%) a pu être évalué pour le critère de réponse tumorale objective. Une réponse tumorale a été observée chez 7/16 patients (43,8%). Les réponses observées étaient partielles (7/16) et aucune réponse complète n'a été obtenue. La maladie a été stable pendant au moins 8 semaines chez 5 patients parmi les 16 (31,3%). La durée médiane de la réponse tumorale n'est pas disponible.

Tableau 1 : Résultats sur la réponse tumorale mesurée par les investigateurs selon les critères RECIST 1.0 (17/07/2011)

		Nombre de patients n (%) N=16
Réponse	RC : disparition des lésions	0
	RP : régression des lésions ≥ 30%	7 (43,8)
	Non-réponse	9 (56,3)
	Maladie stable ≥ 8 semaines	5 (31,3)
	Réponse complète ou partielle non confirmée [†]	1 (6,3)
	S : régression des lésions < 30% et progression des lésions < 20%	4 (25,0)
	P : progression des lésions ≥ 20%	1 (6,3)
	Non évaluable	3 (18,8)
	Maladie stable < 8 semaines	1 (6,3)
	Aucun suivi évaluable	2 (12,5)

RC = Réponse complète ; RP = Réponse partielle ; S = Stabilité ; P = Progression

† Une réponse complète ou partielle a été obtenue mais sans confirmation

Une analyse au 01/07/2017 du taux de réponse tumorale, non prévue au protocole, a fait l'objet d'une publication¹⁵ (rapport d'étude actualisé non disponible), et suggère un taux de réponse objective de 58,8% (10/17) dont aucune réponse complète et une stabilisation de la maladie chez 35,3% des patients (6/17). La durée médiane de réponse a été de 7,4 ans (0,6-8,7 ans) pour les patients ayant eu une réponse partielle et de 4,9 ans (0,6-7,8 ans) pour les patients ayant eu une stabilisation de la maladie.

¹⁵ Kraft IL, Akshintala S, Zhu Y et al. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *Clin Cancer Res* 2018; 24:753-65

➤ Réponse biologique

Tous les patients avaient un taux de calcitonine (CTN) et d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) avant l'instauration du traitement plus de 2 fois supérieure à la limite supérieure de la normale. Les résultats sur la réponse biologique sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Résultats sur la réponse biologique (17/07/2011)

		Nombre de patients n (%) N=16	
		Calcitonine	Antigène carcino-embryonnaire
Réponse biologique	RC : normalisation du taux de CTN ou ACE, confirmée après 4 semaines	12 (75,0) 0	8 (50,0) 1 (6,3)
	RP : réduction ≥ 50% du taux de CTN ou ACE, confirmée après 4 semaines	12 (75,0)	7 (43,8)
Non-réponse biologique		4 (25,0)	8 (50,0)
	Stabilité du taux ≥ 12 semaines	1 (6,3)	4 (25,0)
	Réponse complète ou partielle non confirmée [†]	1 (6,3)	0
	Stabilité	0	4 (25,0)
	Progression du taux	0	2 (12,5)
	Non évaluable	3 (18,8)	2 (12,5)
	Stabilité du taux < 12 semaines	3 (18,8)	1 (6,3)
	Réponse complète ou partielle non confirmée [†]	0	1 (6,3)

RC = Réponse complète ; RP = Réponse partielle

[†] Une réponse complète ou partielle a été obtenue mais sans confirmation après 12 semaines

➤ Réponse clinique sur les diarrhées liées au cancer

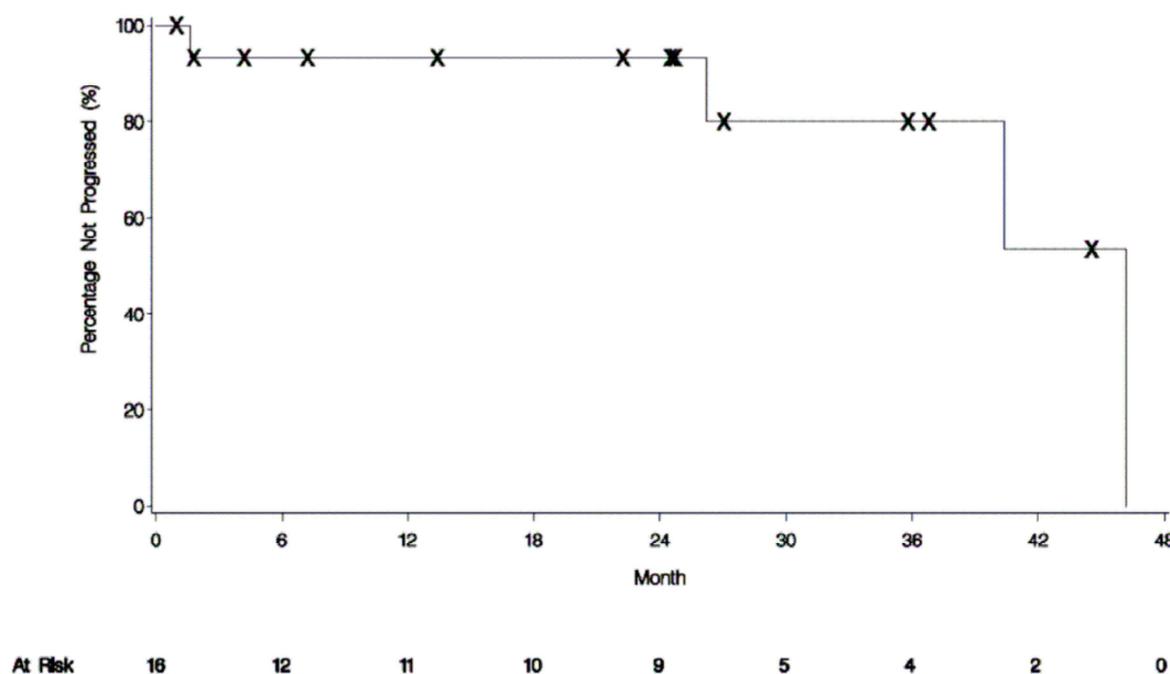
Deux patients avaient au moins 5 selles liquides par jour à l'inclusion. Aucun patient n'a eu de réponse complète sur ce critère (0-2 selles par jour maintenu pendant 4 semaines).

Résultats sur les critères de jugement secondaires

➤ Survie sans progression et survie globale

A la date de l'analyse principale (17/07/2011), quatre patients (4/16, 25%) ont progressé, dont un après un mois (patient avec un polymorphisme RET-G691S), la médiane de survie sans progression a été de 46 mois (intervalle de confiance non disponible). Aucun patient n'était décédé à cette date.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression (critère de jugement secondaire)



Dans une analyse de suivi non prévue au protocole (01/07/2017)¹⁵, sur la base des données des 16 patients ayant une mutation RET au niveau du codon 918 et avec un suivi médian de 8 ans, la médiane de survie sans progression a été de 6,7 ans (IC 95% 3,1 ; non évaluable) et le taux de survie globale à 5 ans de 93,8% (IC95% 63,2 ; 99,1). Sur l'ensemble des 17 patients inclus dans l'étude, la médiane de survie sans progression a été de 6,7 ans (IC 95% 2,3 ; non évaluable), avec 10 patients ayant progressé sous traitement et un taux de survie globale à 5 ans de 88,2% (IC 95% 60,6% ; 96,9%). Six patients sont décédés suite à la progression de la maladie et la médiane de survie globale à partir de la date de progression a été de 3 ans, IC95% [0,4 ; 5,7 ans].

Traitements reçus après progression

Parmi les 10 patients ayant progressé sous vandétanib à la date de la dernière analyse (01/07/2017), 2 patients ont continué le traitement par vandétanib en raison d'un bénéfice clinique et 6 patients ont reçu un ou plusieurs autres inhibiteurs de tyrosine kinase (cabozantinib, sunitinib, sorafénib).

08.3 Tolérance/Effets indésirables

Peu de données sont disponibles sur la sécurité d'emploi du CAPRELSA en pédiatrie. Celles-ci reposent principalement sur les données de l'étude IRUSZACT0098.

8.3.1 Données issues de l'étude clinique IRUSZACT0098

A la date du 17/07/2011, 16 patients ont reçu du vandétanib. La durée médiane d'exposition a été de 750 jours (nombre médian de cycles = 27).

Tous les patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude, dont des diarrhées et un allongement de l'intervalle QTc (chez 15/16 patients, 93,8%), une augmentation des transaminases une protéinurie et un rash de type acnéiforme (chez 13/16 patients, 81,3%). Des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 13/16 patients (81,3%), dont des diarrhées (chez 7/16 patients, 43,8%), une augmentation des ALAT (chez 4/16 patients, 25%) et des ASAT (chez 3/16 patients, 18,8%) et un allongement de l'intervalle QTc (chez 2/16 patients, 12,5%). Un patient a rapporté trois EI graves (insuffisance hépatique, troubles de la vésicule biliaire et douleur abdominale) qui ont nécessité l'interruption temporaire du traitement. Aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Sur les 15 patients avec une dose d'instauration à 100 mg/m²/jour, la

posologie a été augmentée ou maintenue chez 12 patients. Une réduction de dose a été nécessaire chez trois patients, dont deux en raison de diarrhées. Parmi les 16 patients, 4 (25%) ont reçu un traitement par enalapril pour le traitement d'une hypertension associée au vandétanib.

Aucun nouveau signal n'a été détecté lors de l'analyse de suivi (01/07/2017) avec une durée médiane de traitement de 6,1 ans et 9/17 patients (52,9%) étaient toujours traités à une posologie de 67 à 100 mg/m²/jour.

8.3.2 Données issues des PSURs

Sur la période du 7/04/2016 au 6/04/2017, 5 cas d'événements indésirables avec le vandétanib, dont un en France, ont concerné la population pédiatrique (soit 1,3% des cas rapportés au niveau mondial).

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques européen (version 12.1)

Des risques potentiels importants spécifiques à la population pédiatrique ont été ajoutés au PGR européen suite à l'extension d'indication en pédiatrie : « développement anormal des dents et des os » ainsi que « erreur médicamenteuse » (risque lié à l'adaptation posologique nécessaire dans la population pédiatrique).

Tableau 3 : Points de suivi particuliers pour CAPRELSA

Risques importants	identifiés	Evénements cérébrovasculaires
		Lithiase biliaire
		Diarrhées
		Insuffisance cardiaque
		Hypertension artérielle
		Infections
		Perforation et/ou obstruction intestinales
		Pancréatite
		Phototoxicité
		Pneumonie
		Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
		Allongement du QTc et torsade de pointe
		Toxicité rénale
		Nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée toxique, dermatite exfoliative et autre réaction cutanée
Risques importants	potentiels	Insuffisance rénale
		Toxicité de la reproduction
		Développement anormal des dents et des os dans la population pédiatrique
		Erreur médicamenteuse dans la population pédiatrique
Informations manquantes		Utilisation à long terme
		Utilisation durant la grossesse
		Utilisation chez les patients âgés
		Utilisation chez la population non-caucasienne
		Utilisation chez les patients insuffisants cardiaques
		Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

Le matériel éducationnel à destination des professionnels de santé a été mis à jour afin d'inclure les éléments sur le risque d'anomalies de développement dentaire et osseux et d'erreurs médicamenteuses chez les patients pédiatriques. Les guides de posologie et de suivi destinés aux patients et aux aidants a été mis à jour.

8.3.4 Données issues du RCP

Rubrique 4.8 du RCP « Effets indésirables » :

« Population pédiatrique

Les données de l'étude clinique pédiatrique avec le vandétanib dans le CMT (voir rubrique 5.1) obtenues au cours du développement sont limitées à 16 patients âgés de 9 à 17 ans atteints d'un carcinome médullaire thyroïdien héréditaire (Etude IRUSZACT0098). Bien que la taille de la population étudiée soit petite en raison de la rareté du CMT chez les enfants, elles sont considérées comme représentatives de la population cible. Les données de sécurité de cette étude sont cohérentes avec celles obtenues chez les patients adultes atteints de CMT traités par le vandétanib. Les données de tolérance à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas disponibles. »

Rubrique 5.2 du RCP « Propriétés pharmacocinétiques » :

« Pharmacocinétique dans la population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib chez les patients pédiatriques atteints de CMT âgés de 9 à 17 ans étaient semblables à ceux obtenus chez les adultes. L'exposition au vandétanib chez les enfants âgés de 5 à 8 ans traités pour un gliome était comparable à celle observée chez les patients atteints de CMT âgés de 9 à 18 ans. Une posologie de 100 mg/m²/jour (dose selon la surface corporelle) dans la population pédiatrique conduit à une exposition semblable à celle obtenue chez les adultes à 300 mg par jour. »

08.4 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie des patients pédiatriques ayant un CMT n'a été recueillie dans l'étude.

08.5 Résumé & discussion

Les données d'efficacité de CAPRELSA, en monothérapie dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) chez les patients pédiatriques avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique sont limitées et issues d'une étude non comparative ayant évalué le taux de réponse tumorale objective et le taux de réponse biologique (divers critères de jugement principaux) chez 16 patients âgés de 9 à 17 ans traités par vandétanib. Tous les patients avaient un CMT héréditaire.

La majorité des patients (15/16, 93,8%) avait une mutation *de novo* du gène RET au niveau du codon 918 caractéristique d'une NEM2B. Ils avaient eu une thyroïdectomie partielle ou totale pour 81,3% (13/16) d'entre eux.

Le taux de réponse tumorale objective a été de 43,8% (7/16), dont 100% de réponses partielles et aucune réponse complète. La proportion de maladie stable pendant une durée supérieure ou égale à 8 semaines a été de 31,3% (5/16). Une réduction d'au moins 50% du taux de calcitonine a été observée chez 75% des patients (12/16) et du taux d'antigène carcino-embryonnaire chez 43,8% des patients (7/16).

Le bénéfice clinique sur les diarrhées liées au cancer a aussi été un co-critère de jugement principal, cependant les résultats ne sont pas interprétables car seulement 2/16 patients avaient au moins 5 selles liquides par jour à l'inclusion. Quatre patients (4/16, 25%) ont progressé, dont un

après un mois (patient avec un polymorphisme RET-G691S), la médiane de survie sans progression (critère de jugement secondaire) a été de 46 mois (intervalle de confiance non disponible). Aucun patient n'était décédé à cette date.

Une analyse de suivi, non prévue au protocole, avec un suivi médian de 8 ans, a montré une médiane de survie sans progression de 6,7 ans IC_{95%} [2,3 ; non évaluable] et un taux de survie globale à 5 ans de 88,2% IC_{95%} [60,6% ; 96,9%].

Comme pour l'étude réalisée chez l'adulte, dans la mesure où les critères d'inclusion ne prévoyaient pas la sélection de patients ayant un CMT agressif et symptomatique, il est difficile, sur la base des données disponibles, de savoir dans quelle mesure les patients inclus dans l'étude avaient un CMT agressif et symptomatique (population de l'AMM). Le CMT étant très rare chez l'enfant de moins de 5 ans, l'AMM a été octroyée chez les enfants à partir de l'âge de 5 ans.

A noter qu'aucun patient de moins de 9 ans n'a été inclus dans l'étude, cependant le profil pharmacocinétique a été considéré comme similaire (approche par modélisation) chez les enfants âgés de 5 à 8 ans et ceux âgés de 9 ans et plus¹⁶. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants ou adolescents avec un statut RET négatif.

Les données de tolérance disponibles portant sur un faible effectif de patients et avec un recul limité semblent cohérentes avec celles obtenues chez les patients adultes atteints de CMT traités par le vandétanib. Les événements indésirables les plus fréquents au cours de l'étude ont été les diarrhées, l'allongement de l'intervalle QTc (93,8% pour chaque), une augmentation des transaminases une protéinurie et un rash de type acnéiforme (81,3% pour chaque). Des EI de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 81,3% des patients, dont des diarrhées (43,8%), une augmentation des ALAT (25%) et des ASAT (18,8%) et un allongement de l'intervalle QTc (12,5%). Un patient a rapporté trois EI graves (insuffisance hépatique, troubles de la vésicule biliaire et douleur abdominale) qui ont nécessité l'interruption temporaire du traitement. Aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

Aucun nouveau signal n'a été détecté lors de l'analyse de suivi (01/07/2017) avec une durée médiane de traitement de 6,1 ans et 9/17 patients (52,9%) étaient toujours traités à une posologie de 67 à 100 mg/m²/jour. Néanmoins les données de suivi à long-terme restent très limitées dans la population pédiatrique.

Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

Chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans, les données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase II non comparative montrent l'efficacité du vandétanib en termes de taux de réponse tumorale. Les données fournies ne permettent pas de quantifier l'apport de CAPRELSA en particulier en termes de survie et de qualité de vie. Malgré ces incertitudes, la Commission considère que CAPRELSA pourrait apporter une réponse partielle au besoin médical non couvert ; cet apport pourra être objectivé dans un registre à venir.

08.6 Programme d'études

Chez l'adulte, une étude randomisée est en cours afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque de CAPRELSA chez les patients adultes porteurs et non porteurs de la mutation RET ayant un CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique (étude D4200C00104 demandée par l'EMA, condition relative à l'octroi de l'AMM conditionnelle).

¹⁶ EMA. Variation assessment report CAPRELSA. Novembre 2016. Disponible en ligne :

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le CMT héréditaire peut être prévenu par la thyroïdectomie totale avant la survenue de métastases ganglionnaires. L'âge de réalisation et l'étendue de la chirurgie prophylactique font l'objet de recommandations spécifiques selon le niveau de risque Erreur ! Signet non défini..5.

Au stade localisé, le traitement du CMT est essentiellement chirurgical et consiste en une thyroïdectomie. En postopératoire, le dosage de calcitonine basal 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.

Dans ces situations ou devant une élévation de la calcitonine indépendamment de l'antigène carcino-embryonnaire sans masse tumorale identifiable, les traitements étaient jusqu'à récemment essentiellement à visée palliative, associant des traitements locaux des sites métastatiques (chirurgie, radiofréquence, irradiation...) et des traitements systémiques. 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 peut être proposée pour retarder la survenue de l'évolution sans preuve robuste de son efficacité⁷. Enfin, le traitement symptomatique de la diarrhée et de la douleur doit être entrepris.

Depuis 2012, deux inhibiteurs de tyrosine kinase, le vandétanib (CAPRELSA) et le cabozantinib (COMETRIQ) ont eu l'AMM chez l'adulte suite à la démonstration par rapport au placebo d'un gain en termes de survie sans progression et de taux de réponse, avec toutefois la démonstration d'une absence de gain en survie globale. Leur indication est limitée au CMT agressif et symptomatique / progressif, au stade localement avancé non opérable ou métastatique et ce sont des traitements systémiques de première ligne à ce stade de la maladie selon le NCCN 2017⁸.

La prise en charge du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou au stade métastatique n'est pas spécifiquement décrite chez l'enfant dans les recommandations^{6,7,8}. Les données sont limitées avec les inhibiteurs de tyrosine kinase chez l'enfant (données avec le vandétanib issues d'une étude de phase II non comparative et absence de donnée avec le cabozantinib).

Le vandétanib est actuellement le seul traitement disposant d'une AMM également chez l'enfant âgé de plus de 5 ans.

Place de CAPRELSA dans la stratégie thérapeutique

CAPRELSA est un traitement systémique du cancer médullaire de la thyroïde chez l'enfant âgé de plus de 5 ans au stade localement avancé non opérable ou métastatique qui doit être limité aux formes symptomatiques et agressives.

Les formes symptomatiques et agressives sont définies par trois critères cumulatifs de progression de la maladie :

- la détérioration clinique incluant la symptomatologie,
- l'évolution des images radiologiques,
- et la mesure du temps de doublement de la calcitonine, marqueur biologique tumoral de diagnostic et de suivi.

L'indication du traitement ne doit pas être fondée sur la détérioration isolée d'un seul de ces trois critères.

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.

La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de CAPRELSA par des centres de référence et 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 chez l'enfant (endocrinologue).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen notamment au regard des données disponibles issues d'une cohorte de faible effectif et du profil de tolérance, en particulier de la toxicité cardiaque.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative disposant d'une AMM chez l'enfant.
- ▶ CAPRELSA représente une option thérapeutique pour le traitement des patients pédiatriques âgés de plus de 5 ans atteint d'un CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- La gravité de la maladie, en particulier au stade métastatique,
 - Sa très faible incidence dans la population pédiatrique,
 - Le besoin médical non couvert et la réponse partielle que pourrait apporter CAPRELSA dans la population pédiatrique,
 - la fréquence d'événements indésirables, en particulier l'allongement de l'intervalle QTc avec risque de torsade de pointe,
 - l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- CAPRELSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CAPRELSA est important chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans 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 » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données d'efficacité disponibles issues d'une cohorte monocentrique de 17 patients pédiatriques, qui suggèrent une efficacité du vandétanib sur la réponse tumorale, mais ne permettent pas de quantifier l'apport du vandétanib, notamment en termes de survie et de qualité de vie,
- la fréquence des événements indésirables, notamment celle des allongements du QTc et les incertitudes à long terme en particulier concernant l'impact du vandétanib sur le développement psychomoteur, neuro-cognitif et la croissance staturo-pondérale,
- le besoin médical non couvert dans cette maladie,

la Commission considère que CAPRELSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chez les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans du CMT agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique.

010.3 Population cible

La population cible de CAPRELSA dans cette extension d'indication est représentée par les adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans ayant un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique. L'incidence annuelle des cancers de la thyroïde chez l'enfant a été estimée à 0.54 cas pour 100 000 patients par an². Le CMT représente 5 à 10 % des cancers de la thyroïde³, soit au maximum 6 adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans par an.

Un traitement systémique par CAPRELSA ne devant être réservé qu'aux patients ayant une maladie symptomatique et agressive (comme décrit dans la stratégie thérapeutique), **la population cible de CAPRELSA dans cette extension d'indication serait inférieure à 6 adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans par an.**

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La Commission regrette que cette extension d'indication n'ait pas été associée à la mise à disposition d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie, alors qu'une solution orale a été utilisée dans l'étude pivot chez l'enfant. En effet, pour les enfants ne pouvant pas avaler les comprimés, il est préconisé dans le RCP de les disperser dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Par ailleurs, une présentation dosée à 50 mg n'a à ce jour pas été développée, malgré la demande de l'EMA, ce qui rend délicats les ajustements de dose en cas de mauvaise tolérance.

► Demandes de données

La Commission souhaite obtenir des données de suivi de l'efficacité et de la tolérance de CAPRELSA chez les enfants et les adolescents traités, en particulier en termes de survie, de développement psychomoteur et neuro-cognitif, de croissance staturo-pondérale et de toxicité cardiaque. Ces données devront être collectées au moyen d'un registre, de préférence international, eu égard à l'incidence très faible de la maladie.

Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.