

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CABOMETYX (cabozantinib), inhibiteur de tyrosine kinase



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le carcinome rénal avancé chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement en raison de fortes incertitudes sur la démonstration d'efficacité au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques identifiées dans l'étude pivot.

L'essentiel

- ▮ CARBOMETYX a l'AMM dans le traitement du carcinome rénal avancé chez les adultes à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement.
- ▮ Une étude a montré sa supériorité par rapport au sunitib en termes de survie sans progression, avec un gain absolu modeste (+ 2,6 mois) de pertinence clinique discutable en l'absence de différence sur la survie globale.
- ▮ Cette démonstration d'efficacité est toutefois incertaine compte tenu des nombreuses limites méthodologiques de l'étude pivot.
- ▮ Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

Indications préexistantes*

- CABOMETYX a également l'AMM dans le traitement :
 - du carcinome rénal avancé chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
 - du carcinome hépatocellulaire chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des cancers du rein métastatiques dépend des facteurs pronostiques de la maladie. La classification IMDC permet de classer les patients naïfs de traitements en 3 catégories : bon pronostic, pronostic intermédiaire et mauvais pronostic (≥ 3 critères). Avant l'AMM de CABOMETYX et de l'association nivolumab (OPDIVO) + ipilimumab (YERVOY), les traitements recommandés en 1^{ère} ligne étaient les suivants :
 - Le sunitinib (SUTENT), l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron ou le pazopanib (VOTRIENT) chez les patients de pronostic bon ou intermédiaire.
 - Le temsirolimus (TORISEL) chez les patients en situation de mauvais pronostic.
 - Les cytokines en monothérapie demeuraient une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.
- Les nouvelles recommandations préconisent désormais l'association nivolumab + ipilimumab en 1^{ère} ligne chez les patients à risques intermédiaire ou élevé. Le cabozantinib, le sunitinib et le pazopanib sont des alternatives thérapeutiques à cette association.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de cabozantinib versus sunitinib en termes de survie sans progression, avec un gain absolu modeste (+ 2,6 mois HR=0,66, IC95% [0,46 ; 0,95] ; p=0,0012) et de pertinence clinique discutable en l'absence de différence sur la survie globale (critère de jugement secondaire),

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- dans un contexte de forte incertitude sur cette démonstration au regard des nombreuses faiblesses méthodologiques de l'étude pivot (phase II réalisée en ouvert, risque d'erreur consenti unilatéral de 12%, près de 5 fois supérieur au seuil communément accepté, avec une analyse principale réalisée par l'investigateur, et en utilisant des règles de censures non conformes aux recommandations),
- et l'absence d'avantage par rapport sunitinib en termes de tolérance ou de qualité de vie,

une perte de chance pour le patient de recevoir CABOMETYX ne peut être exclue. L'utilisation du sunitinib ou des alternatives doit donc être privilégiée par rapport au cabozantinib.

Par conséquent, CABOMETYX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un carcinome rénal avancé à risque intermédiaire ou élevé et non traités antérieurement. Il conserve une place dans les carcinomes avancés à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF.

Données cliniques

- L'évaluation du cabozantinib dans cette indication repose principalement sur une étude de phase II randomisée, en ouvert comparative versus sunitinib ayant inclus 157 patients atteints d'un carcinome à cellules rénales comportant un contingent de cellules claires à risque intermédiaire (81%) ou élevé (19%). Cette étude comportait de nombreuses faiblesses méthodologiques (cf. supra).
- Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe cabozantinib que dans le groupe sunitinib : 8,2 mois versus 5,6 mois : HR=0,66, IC95% [0,46 ; 0,95] ; p=0,012. Aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence entre les deux groupes (critère secondaire sans ajustement lié aux analyses multiples) et aucune collecte de données de qualité de vie n'était prévue au protocole.
- Les données de tolérance dans cette indication sont cohérentes avec le profil de tolérance déjà connu du cabozantinib. Les risques importants identifiés au PGR restent : perforation gastro-intestinale, fistule gastro-intestinale et non gastro-intestinale, événements thromboemboliques, hémorragies de grade 3 ou plus, complications de la cicatrisation des plaies, hypertension, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) et ostéonécrose.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie et oncologie médicale

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CABOMETYX est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 février 2019 (CT-17224) disponible sur www.has-sante.fr

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

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