



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 février 2019

Date d'examen par la Commission : 6 février 2019

vandétanib

CAPRELSA 100 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 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	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	<p>« 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.</p> <p>Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans.</p> <p>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. »</p>

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 20/06/2012 et du 13/06/2018 n'ont pas à être modifiées.

Cependant, elle s'étonne que les résultats de l'étude observationnelle prospective européenne sur l'efficacité de CAPRELSA selon le statut de la mutation du gène RET ne soient pas disponibles et qu'aucune nouvelle donnée ne soit disponible chez les patients pour lesquels la mutation du gène RET n'est pas connue ou est négative.

La Commission maintient et réitère son souhait de revoir dès que possible le produit à l'aune des résultats de cette étude, demandée dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

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 (cf. avis de la Commission de la Transparence du 13/06/2018).</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 du gène RET (résultats attendus pour Q3 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>2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE12 vandétanib</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 29/06/2018.

Dans son avis d'inscription du 20 juin 2012, la Commission a considéré que le SMR de CAPRELSA était important dans l'indication de l'AMM : « 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 ». L'indication concernait uniquement les adultes à cette date. Dans ce même avis, la Commission avait souhaité 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 du gène RET. Elle a souhaité 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, en précisant qu'un recours aux données du réseau TUTHYREF pouvait être envisagé.

Une extension d'indication aux adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans dans le traitement du CMT agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique a été octroyée à CAPRELSA le 16/12/2016. La Commission a considéré

dans son avis du 13/06/2018 que le SMR de CAPRELSA était important chez les adolescents et enfants âgés de plus de 5 ans¹.

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions concernant le Service Médical Rendu (important), mais considère dans sa demande qu'il existe un Intérêt de Santé Publique "faible" pour CAPRELSA sur la base de nouvelles données issues d'études observationnelles rétrospectives.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées.

4.1.1 Analyse actualisée de survie globale dans l'étude pivot de phase III ZETA ayant comparé le vandétanib au placebo

Pour rappel, 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.

A la date de l'analyse principale (31/07/2009), la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) avait été estimée selon une modélisation statistique à 30,5 mois IC95% [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 ; IC95% [0,31-0,69] ; p=0,0001). La survie globale n'avait pas été différente entre les deux groupes (HR = 0,89 ; IC99,98% [0,28-2,85]) au moment de l'analyse de la survie sans progression.

¹ Avis de la commission de la Transparence du 13/06/2018 pour CAPRELSA chez l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 5 ans.

Une analyse de suivi, prévue au protocole, réalisée après 168 décès (50,8% des patients de l'étude) (07/09/2015), a confirmé l'absence de différence en survie globale par rapport au placebo : HR = 0,99 (IC95,002% 0,72 ; 1,38). La médiane de survie globale a été de 81,6 mois dans le groupe vandétanib et 80,4 mois dans le groupe placebo. A noter que 79% des patients du groupe placebo ont reçu du vandétanib en ouvert après progression de la maladie évaluée par l'investigateur.

4.1.2 Etude randomisée en double-aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance du vandétanib à la dose d'instauration de 300 mg/jour (posologie recommandée dans l'AMM) et de 150 mg/jour

Le Plan de Gestion des Risques européen prévoyait la réalisation d'une étude de recherche de dose (étude D4200C00097²) en double aveugle comparant 150 mg à 300 mg en termes d'efficacité et de tolérance. Dans cette étude randomisée, en double-aveugle, ayant inclus 81 patients, le taux de réponse objective (critère de jugement principal incluant la réponse complète et la réponse partielle) a été de 20% (IC95% [10,5 ; 34,8]) dans le groupe vandétanib 150 mg/jour (dont aucune réponse complète) et de 29% (IC95% [17,6 ; 44,5]) dans le groupe vandétanib 300 mg/jour (dont une réponse complète). Aucun test statistique n'a été prévu pour comparer les résultats obtenus dans les deux groupes. Concernant la tolérance, objectif secondaire de l'étude, la proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été similaire dans les deux groupes, cependant les EI rapportés plus fréquemment à la posologie de 300 mg/jour par rapport à 150 mg/jour ont été notamment: l'allongement de l'intervalle QT (34,1% versus 12,5%), l'hypertension (26,8% versus 20%) et la kératopathie (31,7% versus 12,5%). L'incidence des EI de grade ≥ 3 a été supérieure à la posologie de 300 mg/jour par rapport à 150 mg/jour (51,2% versus 42,5%).

Ces données ont fait l'objet d'une évaluation dans le contexte de l'AMM et n'ont pas conduit à une modification du schéma posologique de CAPRELSA.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance :

- PSUR couvrant la période du 7 avril 2012 au 6 avril 2017,
- données issues de l'étude de recherche de dose (D4200C00097), de l'étude observationnelle prospective en cours (D4200C00104), des études observationnelles publiées (cf. paragraphe 4.3.2) et de la cohorte historique de 67 patients (non publiée).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi » suite à l'extension d'indication en pédiatrie.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

² | Hu M, Elisei R, Dedecjus M et al. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer* 2019; 26: 241-50

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) (cumul mobile annuel Automne 2018), CAPRELSA n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

4.3.1 Etude observationnelle prospective chez les patients porteurs et non-porteurs d'une mutation du gène RET (étude D4200C00104)

Cette étude observationnelle, prospective, en ouvert, multicentrique, européenne a été demandée par l'EMA comme condition à l'AMM. Elle inclut des patients ayant un CMT agressif et symptomatique, de forme sporadique, avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. Les données suivantes doivent être notamment recueillies au cours de l'étude : réponse tumorale objective, statut mutationnel RET, tolérance. L'analyse finale doit être réalisée lorsqu'au moins 40 patients porteurs d'une mutation du gène RET et 40 patients non-porteurs d'une mutation du gène RET auront été inclus et auront reçu le vandétanib pendant 14 mois. Cette étude a débuté en 2014 et est toujours en cours³.

Le laboratoire a fourni des données sur les caractéristiques des 33 patients inclus au 01/12/2017 (dont 4 patients inclus en France). L'âge médian des patients était de 54 ans (patients âgés de 20 à 85 ans). Concernant le statut mutationnel RET, 24/33 patients (73%) étaient porteurs d'une mutation (RET+). Parmi les 33 patients inclus, 14 sont sortis de l'étude au 01/12/2017, les raisons principales de sortie d'étude étant l'absence de réponse thérapeutique (4/14), le décès (3/14) ou un événement indésirable (3/14). Les résultats d'efficacité ne sont pas disponibles à ce jour.

4.3.2 Données issues d'études observationnelles rétrospectives

Dans une cohorte historique portant sur 67 patients ayant un CMT localement avancé non opérable ou métastatique ayant reçu le vandétanib entre 2005 et 2017 dans un centre français (données non publiées), le taux de réponse tumorale objective a été de 46,3% (31/67 patients), dont une majorité de réponses partielles (28/31 patients). Une stabilisation de la maladie a été observée chez 49,3% des patients. Trois patients (4,5%) ont eu une progression de la maladie. La médiane de survie sans progression dans l'ensemble de la cohorte a été de 39,6 mois (IC95% [3,6 ; 48]). La médiane de survie globale a été de 21,5 mois (IC95% [0,06 ; 76]). L'âge médian des patients a été de 44,9 ans (compris entre 17 et 75 ans). Les patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour 35,8% d'entre eux, dont 22,4% une chimiothérapie cytotoxique et 17,9% un autre inhibiteur de tyrosine kinase (dont le cabozantinib). Ils avaient un Performance Status ECOG égal à 0 pour 64,2% d'entre eux. La durée médiane de traitement observée a été de 26 mois.

Afin de répondre à la demande de la Commission de disposer des données sur le statut mutationnel RET des patients français traités, le laboratoire a fourni des données de 46 patients suivis dans trois centres français et traités par vandétanib entre 2005 et 2016 (données non publiées). Parmi ces 46 patients, 38 avaient une mutation du gène RET (83%). Le CMT était sporadique pour 35/46 patients, avec une mutation du gène RET identifiée chez 27 d'entre eux, dont 70% de mutation M918T.

Par ailleurs, deux études observationnelles rétrospectives françaises ont été publiées, incluant des patients ayant reçu le vandétanib dans le cadre d'ATU nominatives^{4,5}.

³ EPAR CAPRELSA. Disponible en ligne : <https://www.ema.europa.eu/en>

⁴ Choungnet C, Borget I, Leboulleux S et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015; 25: 386-91.

⁵ Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M et al. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 575-82.

La première étude⁴ a porté sur 60 patients traités entre 2010 et 2012, dont 85% ont été suivis dans des centres du réseau français TUTHYREF (Tumeurs de la THYroïde REFractaires). L'âge médian des patients a été de 58 ans (compris entre 11 et 83 ans). Le CMT était sporadique pour 80% d'entre eux. Les patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour 18% d'entre eux, dont 8% une chimiothérapie cytotoxique et 10% un autre inhibiteur de tyrosine kinase (dont le cabozantinib). Ils avaient un Performance Status ECOG égal à 0 ou 1 pour 85% d'entre eux. La durée médiane de traitement observée a été de 42 semaines. Le taux de réponse tumorale objective a été de 22% (13/60 patients), dont une majorité de réponses partielles (12/13 patients) et 1 réponse complète (1/13 patients). Une stabilisation de la maladie a été observée chez 55% des patients (33/60). Sept patients (12%) ont eu une progression de la maladie. La médiane de survie sans progression dans l'ensemble de la cohorte a été de 16,1 mois (IC95% non disponible dans l'article). Vingt-cinq patients (42%) sont décédés, avec un délai médian de survenue du décès de 12 mois (0,3 – 26 mois). Les taux de survie à 1 an et à 2 ans ont été de 78% et 60%. Une diminution de la dose a été nécessaire chez 33% des patients et un arrêt du traitement chez 27% des patients.

La deuxième étude⁵ a porté sur 62 patients traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase en dehors d'un essai clinique dans 5 centres du réseau français TUTHYREF, dont 11 patients ayant un CMT et traités par vandétanib (durée médiane de traitement de 7 mois). Le taux de réponse partielle a été de 36% dans cette étude et la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer médullaire de la thyroïde et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{6,7,8,9,10}. A ce jour, le vandétanib 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.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 juin 2012, un autre traitement a été autorisé dans le CMT agressif et symptomatique chez les patients adultes avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique : le cabozantinib (COMETRIQ)¹¹, cependant cette spécialité n'est pas commercialisée à ce jour.

Les recommandations américaines du NCCN⁶ de 2018 placent le cabozantinib (COMETRIQ) comme une alternative au vandétanib (CAPRELSA).

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

La Commission souligne que des données limitées sont disponibles chez les patients pour lesquels la mutation du gène RET n'est pas connue ou est négative, ce qui ne permet pas de conclure sur la quantité d'effet du vandétanib dans cette sous-population (environ 10% des patients ayant un CMT de forme sporadique au stade avancé¹²).

⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 3.2018

⁷ Berdelou A, Hartl D, Al Ghuzlan A et al. Cancer médullaire de la thyroïde (CMT) de l'enfant. Bull Cancer 2013; 100: 780-8

⁸ 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

⁹ 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 (e-update en février 2018 disponible en ligne : www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer)

¹⁰ Schlumberger M, Hadoux J, Leboulleux S et al. Le cancer médullaire de la thyroïde est rare mais héréditaire dans 25% des cas. *La revue du praticien* 2017 ; 67 :688-89.

¹¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence pour COMETRIQ en date du 3/12/2014. Disponible en ligne : <https://www.has-sante.fr/portail/>

¹² Romei C, Ciampi R, Casella F et al. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. *Oncotarget* 2018; 9: 9875-84

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 20/06/2012 et du 13/06/2018 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 de CAPRELSA est moyen notamment en raison du profil de tolérance et en particulier de la toxicité cardiaque préoccupante (allongement de l'intervalle QTc). De plus, aucune nouvelle donnée n'est disponible chez les patients pour lesquels la mutation du gène RET n'est pas connue ou est négative, ce qui ne permet pas de conclure à ce jour sur la quantité d'effet du vandétanib dans cette sous-population.
- ▶ Au stade localement avancé non opérable ou métastatique, le cabozantinib (COMETRIQ) est une alternative thérapeutique médicamenteuse validée chez l'adulte, cependant cette spécialité n'est pas commercialisée à ce jour. Il n'existe pas d'alternative disposant d'une AMM chez l'enfant.
- ▶ 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, au même titre que le cabozantinib (COMETRIQ).

▶ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : CAPRELSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CAPRELSA reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de CAPRELSA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM. Cependant, elle s'étonne que les résultats de l'étude observationnelle prospective européenne sur l'efficacité de CAPRELSA selon le statut de la mutation du gène RET ne soient pas disponibles et qu'aucune nouvelle donnée ne soit disponible chez les patients pour lesquels la mutation du gène RET n'est pas connue ou est négative.

La Commission maintient et réitère son souhait de revoir dès que possible le produit à l'aune des résultats de cette étude, demandée dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

▶ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission regrette cependant l'absence de 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 (cf. avis de la Commission du 13/06/2018).