



PRESS RELEASE

ESMO 2021 : Cabometyx® démontre une réduction soutenue de 78 % du risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients atteints d'une forme rare de cancer de la thyroïde

- La demande d'extension d'indication d'Ipsen pour Cabometyx® (cabozantinib) sur la base des données de l'essai COSMIC-311 a été approuvée par l'Agence européenne des médicaments en août 2021
- Les données de suivi distinctes présentées au congrès annuel de la *European Society for Medical Oncology* concernant la cohorte n°6 de l'essai de Phase Ib COSMIC-021 et l'essai de Phase III CheckMate-9ER étayaient le vaste potentiel de Cabometyx dans toutes ses indications²⁻⁴

PARIS, FRANCE, le 18 septembre 2021 – Ipsen (Euronext : IPN ; ADR : IPSEY) a annoncé aujourd'hui la présentation de nouvelles analyses lors de l'édition 2021 du congrès de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) dans différentes formes de cancer chez les personnes traitées par Cabometyx® (cabozantinib). L'analyse finale de l'étude pivotale de Phase III COSMIC-311 (Abstract LBA67) sera présentée, Cabometyx démontrant un bénéfice d'efficacité soutenu et cliniquement significatif par rapport au placebo chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif (RAI-R DTC).

Sur une période de suivi médiane de 10,1 mois, Cabometyx a continué à démontrer une survie sans progression (PFS) médiane supérieure avec une réduction de 78 % du risque de progression de la maladie ou de décès par rapport au placebo (rapport de risque [HR] : 0,22, 96 % intervalle de confiance [IC] : 0,15-0,32; $p < 0,0001$)¹. Cette analyse finale est cohérente avec les données de l'analyse intermédiaire, présentées lors de la réunion annuelle 2021 de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) et publiées dans la revue *The Lancet Oncology*, (HR : 0,22 ; IC 96 % : 0,13-0,36; $p < 0,0001$)^{5,6}. D'autres données issues de l'analyse finale ont également confirmé que l'efficacité supérieure de Cabometyx était maintenue quelque que soit la thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) utilisée antérieurement.

Le profil de tolérance et d'efficacité établi à l'issue de l'analyse intermédiaire de COSMIC-311 a constitué la base d'une demande de modification de type II auprès de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour une extension d'indication de Cabometyx dans le RAI-R DTC. Le 14 août dernier, l'EMA a validé la demande de modification de type II après avoir confirmé que le dossier de soumission était complet et entamé la procédure centralisée d'examen.

Le profil d'innocuité établi dans l'essai COSMIC-311 était cohérent avec celui précédemment observé pour cabozantinib et les événements indésirables (EI) ont été gérés avec des modifications de dosages. Le taux d'arrêt du traitement en raison d'EI survenus sous traitement était de 8,8 % pour le Cabometyx contre 0 % pour le placebo. Des EI de grade 3/4 sont survenus chez 62 % des patients ayant reçu Cabometyx contre 28 % pour placebo, et aucun événement de grade 5 lié au traitement n'a été signalé.

Steven Hildemann, M.D., Vice-Président Exécutif, Chief Medical Officer, Affaires médicales Monde et Sécurité Patients Monde, Ipsen a déclaré : « Le potentiel de Cabometyx comme solution de traitement clé dans notre arsenal thérapeutique contre un large éventail de tumeurs continue d'être démontré. Les données finales de l'essai COSMIC-311 illustrent clairement les bénéfices concrets que Cabometyx peut apporter aux patients atteints d'un cancer et nous attendons avec impatience de recevoir la décision de l'EMA l'année prochaine. Nous sommes résolus à explorer plus avant le rôle que Cabometyx peut continuer à jouer contre les cancers difficiles à traiter. Nos équipes sont également mobilisées sur les futurs résultats des essais de Phase III en cours dans le cancer du poumon non à petites cellules (CONTACT-01) et le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CONTACT-02). »

Les données supplémentaires présentées à l'ESMO sur Cabometyx incluent les nouveaux résultats de la cohorte n°6 de l'étude de Phase Ib COSMIC-021 évaluant Cabometyx en association avec l'atezolizumab chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPC) précédemment traité (Abstract LBA24)². Des analyses supplémentaires s'appuient sur les données intermédiaires présentées à l'ASCO 2020⁷, avec une cohorte élargie n°6 de 132 patients évalués¹³². Sur une période de suivi médiane de 15,2 mois, le critère d'évaluation principal, à savoir le taux de réponse objective (ORR) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides) était de 23 %, trois patients présentant une réponse complète (RC)²³.

Le Prof. Dr. Gunhild von Amsberg, Centre hospitalier universitaire Hambourg-Eppendorf (UKE), investigateur de l'essai CONTACT-02, a déclaré : « *En tant qu'uro-oncologue, je considère que les résultats présentés lors du congrès ESMO 2021 sont encourageants. Pour les personnes atteintes d'un cancer avancé de la prostate métastatique résistant à la castration, le pronostic est souvent défavorable. C'est pourquoi le potentiel de nouvelles thérapies innovantes est d'une importance cruciale. Compte tenu des résultats cliniquement significatifs de Cabometyx en association avec l'atézolizumab dans la cohorte n°6 de l'essai COSMIC-021, nous attendons avec impatience les résultats de la Phase III CONTACT-02 en cours.* »

D'autres analyses de l'essai de Phase III CheckMate-9ER évaluant Cabometyx en association avec le nivolumab seront également présentées à l'ESMO, et constituent des preuves supplémentaires pour éclairer la prise de décision clinique dans le carcinome du rein (RCC) avancé. Les nouvelles données ont démontré une efficacité accrue de Cabometyx en association avec le nivolumab que le patient ait bénéficié ou pas d'une néphrectomie préalable, telle que mesurée par la PFS, l'ORR, la RC et la durabilité de la réponse par rapport au sunitinib (Abstract 663P)³. Une analyse de comparaison indirecte ajustée par appariement sera également présentée, démontrant une efficacité supérieure et des différences statistiquement significatives dans la qualité de vie liée à la santé des patients pour tous les critères analysés en faveur de Cabometyx associé au nivolumab, par rapport à l'axitinib associé au pembrolizumab (Abstract 668P)⁴.

Nous communiquerons plus en détail sur ces résultats lors des sessions de présentation, résumées ci-dessous :

Titre	Date et heure
Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): results of expanded cohort 6 of the COSMIC-021 Study	Samedi 18 septembre 13:30-13:40 CEST
Cabozantinib Versus Placebo in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC) Who Have Progressed After Prior VEGFR-Targeted Therapy: Updated Results From the Phase 3 COSMIC-311 Trial	Lundi 20 septembre 17:30-17:35 CEST
First-line nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) vs sunitinib (SUN) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in subgroups based on prior nephrectomy in the CheckMate 9ER trial	Présentation de poster – Disponible sur demande à partir du 16 septembre à 8h30 CEST
Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of health-related quality of life (HRQoL) of nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs pembrolizumab plus axitinib (P+A) in previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC)	Présentation de poster – Disponible sur demande à partir du 16 septembre à 8h30 CEST

FIN

À propos du cancer de la thyroïde différencié réfractaire à l'iode radioactif (RAI-R DTC)

En 2020, plus de 580 000 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été diagnostiqués dans le monde⁸.

Le cancer de la thyroïde est le neuvième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale et son incidence est trois fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (un cancer sur vingt chez les femmes⁷). Les tumeurs cancéreuses de la thyroïde ont des formes différenciées, médullaires ou anaplasiques. Les tumeurs différenciées de la thyroïde représentent environ 90 à 95 % des cas^{9,10}. Il s'agit notamment des cancers papillaire, folliculaire et à cellules de Hürthle^{7,8}. Le DTC est généralement traité par chirurgie, suivie d'une ablation du tissu thyroïdien restant par traitement à l'iode radioactif (RAI), mais environ 5 à 15 % des cancers résistent au traitement par RAI¹¹. Les patients qui développent un DTC RAI-R ont un pronostic défavorable avec une durée de survie médiane estimée de trois à six ans¹².

À propos de l'étude COSMIC-311

COSMIC-311 est une étude de Phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, qui a recruté 258 patients sur 164 sites dans le monde⁶. Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir soit Cabometyx 60 mg, soit un placebo une fois par jour⁶. Les critères d'évaluation principaux étaient la survie sans progression et le taux de réponse objective, évalués en aveugle par un comité de radiologie indépendant. Les autres critères retenus sont la sécurité, la survie globale et la qualité de vie². Pour en savoir plus sur cette étude, consultez le site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

À propos du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPC)

En 2020, plus de 1,4 millions de nouveaux cas de cancer de la prostate ont été diagnostiqués dans le monde¹³, ce qui en fait le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde¹³. Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CRPC) survient lorsque le cancer s'est propagé à des parties du corps autres que la prostate et qu'il ne répond pas aux traitements par suppression androgénique visant à réduire les niveaux de testostérone, un traitement courant du cancer de la prostate¹⁴. Les hommes diagnostiqués d'un CRPC métastatique reçoivent souvent un pronostic défavorable, avec une survie estimée entre 1 et 2 ans¹⁵.

À propos de l'étude COSMIC-021

COSMIC-021 est une étude multicentrique, ouverte, de Phase Ib, qui est divisé en deux phases : une phase d'augmentation posologique et une phase de cohorte d'expansion. La phase d'augmentation des doses a été conçue pour recruter des patients atteints d'un carcinome du rein (RCC) avancé avec ou sans traitement systémique antérieur, ou atteints d'un carcinome urothélial (CU) inopérable, localement avancé, métastatique ou récidivant (y compris au niveau du rein, du pelvis, de l'uretère, de la vessie et de l'urètre) après un traitement antérieur à base de platine. Les 12 patients qui se sont inscrits à cette étape de l'essai étaient atteints d'un RCC avancé. Lors de la phase d'augmentation posologique de l'étude, la dose optimale du cabozantinib a été établie à 40 mg par jour lorsqu'il est administré en association avec l'atezolizumab (perfusion de 1 200 mg une fois toutes les 3 semaines).

Lors de la phase d'expansion, l'essai recrutera 24 cohortes dans 12 types de tumeurs : RCC, carcinome urothélial, cancer du poumon non à petites cellules, CRPC, carcinome hépatocellulaire, cancer du sein dit « triple négatif », cancer épithélial de l'ovaire, cancer de l'endomètre, adénocarcinome de la jonction gastrique ou gastro-œsophagienne, adénocarcinome colorectal, cancer de la tête et du cou et DTC.

Quatre des cohortes sont des cohortes exploratoires en monothérapie : par cabozantinib dans le CU, le NSCLC et le CRPC, et par atezolizumab dans le CRPC.

Exelixis est le sponsor de l'étude COSMIC-021. Ipsen Pharma SAS (Ipsen) et Takeda Pharmaceutical Company Limited (Takeda) ont choisi de participer à l'essai et contribuent au financement de cette étude selon les termes des accords de collaboration conclus respectivement avec Exelixis. Roche fournit l'atezolizumab dans le cadre de l'essai.

À propos du carcinome du rein avancé (RCC)

Chaque année, plus de 400 000 nouveaux cas de cancer du rein sont diagnostiqués dans le monde¹⁶. Dans 90 % des cas environ^{17,18} le patient est atteint de carcinome du rein (RCC), qui est le type de cancer du rein le plus courant. Il est deux fois plus fréquent chez les hommes. Les patients de sexe masculin représentent plus de deux tiers des décès¹⁶. S'il est détecté au stade précoce, le taux de survie à cinq ans est élevé. Pour les patients atteints d'un RCC localement avancé ou à un stade avancé métastatique, le taux de survie à cinq ans est beaucoup plus faible, autour de 12 %. Aucun remède n'a encore été identifié pour cette pathologie^{19,20}.

À propos de l'étude CheckMate 9ER

L'étude CheckMate 9ER était une étude ouverte, randomisée, multinationale de phase III qui évalue les patients atteints de RCC avancé ou métastatique non précédemment traité. Au total, 651 patients (23 % de risque faible, 58 % de risque intermédiaire, 20 % de risque élevé ; 25 % PD-L1 \geq 1 %) ont été randomisés pour recevoir Cabometyx avec Opdivo (n = 323) par rapport au sunitinib (n = 328). Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression (PFS). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie globale et le taux de réponse objective. La principale analyse d'efficacité a comparé Opdivo® en association avec CABOMETYX® versus sunitinib chez tous les patients randomisés. L'étude était sponsorisée par Bristol Myers Squibb et Ono Pharmaceutical Co, et co-financée par Exelixis, Ipsen et Takeda Pharmaceutical Company Limited.

À propos de Cabometyx (cabozantinib)

Aux États-Unis, les comprimés de Cabometyx sont approuvés pour le traitement de patients atteints d'un RCC avancé ; pour le traitement de patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) antérieurement traités par sorafénib ; et pour le traitement en première ligne des patients atteints de RCC avancé en association avec le nivolumab. En dehors des États-Unis, Cabometyx est actuellement approuvé dans 59 pays, dont l'Union européenne, la Grande-Bretagne, la Norvège, l'Islande, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, la Suisse, la Corée du Sud, le Canada, le Brésil, Taïwan, Hong-Kong, Singapour, Macao, la Jordanie, le Liban, la Fédération de Russie, l'Ukraine, la Turquie, les Émirats arabes unis, l'Arabie saoudite, la Serbie, Israël, le Mexique, le Chili, le Pérou, le Panama, le Guatemala, la République dominicaine, l'Équateur, la Thaïlande, la Malaisie et l'Égypte pour le traitement du RCC avancé chez les adultes ayant reçu au préalable une thérapie ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ; dans l'Union européenne, la Grande-Bretagne, la Norvège, l'Islande, le Canada, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, le Brésil, Taïwan, Hong Kong, Singapour, le Liban, la Jordanie, la Fédération de Russie, l'Ukraine, la Turquie, les Émirats arabes unis, l'Arabie saoudite, Israël, le Mexique, le Chili, le Pérou, le Panama, le Guatemala, la République dominicaine, l'Équateur, la Thaïlande, l'Égypte et la Malaisie chez les adultes atteints d'un RCC avancé non traité antérieurement à risque intermédiaire ou élevé ; et dans l'Union européenne, en Grande-Bretagne, en Norvège, en Islande, au Canada, en Australie, en Suisse, en Arabie saoudite, en Serbie, en Israël, à Taiwan, à Hong Kong, en Corée du Sud, à Singapour, en Jordanie, dans la Fédération de Russie, en Ukraine, en Turquie, au Liban, aux Émirats arabes unis, au Pérou, au Panama, au Guatemala, au Chili, en République Dominicaine, en Équateur, en Thaïlande, au Brésil, en Nouvelle-Zélande et en Malaisie pour le traitement du CHC de l'adulte traité antérieurement par sorafénib. Cabometyx est également approuvé en association avec le nivolumab comme traitement de première ligne chez les patients atteints d'un carcinome du rein (RCC) avancé, dans l'Union européenne, en Grande-Bretagne, en Norvège, en Islande, en Suisse, à Taïwan, et dans la Fédération de Russie.

Les recommandations détaillées relatives à l'usage de Cabometyx sont décrites dans le [Résumé des caractéristiques du produit](#) (UE SmPC) ainsi que dans les [informations relatives à la prescription aux États-Unis \(USPI\)](#).

Ipsen possède les droits exclusifs de commercialisation du Cabometyx hors États-Unis et Japon. Cabometyx est commercialisé par Exelixis aux États-Unis et par Takeda Pharmaceutical Company Limited au Japon. Cabometyx est une marque déposée d'Exelixis.

À propos d'Ipsen

Ipsen est un groupe biopharmaceutique mondial de taille moyenne focalisé sur des médicaments innovants en Oncologie, Maladie Rare et Neurosciences. Ipsen bénéficie également d'une présence significative en Santé Familiale. Avec un chiffre d'affaires de plus de 2,5 milliards d'euros en 2020, Ipsen commercialise plus de 20 médicaments dans plus de 115 pays, avec une présence commerciale directe dans plus de 30 pays. La R&D d'Ipsen est focalisée sur ses plateformes technologiques différenciées et innovantes situées au cœur des clusters mondiaux de la recherche biotechnologique ou en sciences de la vie (Paris-Saclay, France ; Oxford, UK ; Cambridge, US ; Shanghai, China). Le Groupe rassemble plus de 5 700 collaborateurs dans le monde. Ipsen est coté en bourse à Paris (Euronext : IPN) et aux États-Unis à travers un programme d'American Depositary Receipt (ADR : IPSEY) sponsorisé de niveau I. Pour plus d'informations sur Ipsen, consultez www.ipсен.com.

Avertissement Ipsen

Les déclarations prospectives et les objectifs contenus dans cette présentation sont basés sur la stratégie et les hypothèses actuelles de la Direction. Ces déclarations et objectifs dépendent de risques connus ou non, et d'éléments aléatoires qui peuvent entraîner une divergence significative entre les résultats,

performances ou événements effectifs et ceux envisagés dans ce communiqué. Ces risques et éléments aléatoires pourraient affecter la capacité du Groupe à atteindre ses objectifs financiers qui sont basés sur des conditions macroéconomiques raisonnables, provenant de l'information disponible à ce jour. L'utilisation des termes « croit », « envisage » et « prévoit » ou d'expressions similaires a pour but d'identifier des déclarations prévisionnelles, notamment les attentes du Groupe quant aux événements futurs, y compris les soumissions et décisions réglementaires. De plus, les prévisions mentionnées dans ce document sont établies en dehors d'éventuelles opérations futures de croissance externe qui pourraient venir modifier ces 7 paramètres. Ces prévisions sont notamment fondées sur des données et hypothèses considérées comme raisonnables par le Groupe et dépendent de circonstances ou de faits susceptibles de se produire à l'avenir et dont certains échappent au contrôle du Groupe, et non pas exclusivement de données historiques. Les résultats réels pourraient s'avérer substantiellement différents de ces objectifs compte tenu de la matérialisation de certains risques ou incertitudes, et notamment qu'un nouveau produit peut paraître prometteur au cours d'une phase préparatoire de développement ou après des essais cliniques, mais n'être jamais commercialisé ou ne pas atteindre ses objectifs commerciaux, notamment pour des raisons réglementaires ou concurrentielles. Le Groupe doit faire face ou est susceptible d'avoir à faire face à la concurrence des produits génériques qui pourrait se traduire par des pertes de parts de marché. En outre, le processus de recherche et de développement comprend plusieurs étapes et, lors de chaque étape, le risque est important que le Groupe ne parvienne pas à atteindre ses objectifs et qu'il soit conduit à renoncer à poursuivre ses efforts sur un produit dans lequel il a investi des sommes significatives. Aussi, le Groupe ne peut être certain que des résultats favorables obtenus lors des essais précliniques seront confirmés ultérieurement lors des essais cliniques ou que les résultats des essais cliniques seront suffisants pour démontrer le caractère sûr et efficace du produit concerné. Il ne saurait être garanti qu'un produit recevra les homologations nécessaires ou qu'il atteindra ses objectifs commerciaux. Les résultats réels pourraient être sensiblement différents de ceux annoncés dans les déclarations prévisionnelles si les hypothèses sous-jacentes s'avèrent inexacts ou si certains risques ou incertitudes se matérialisent. Les autres risques et incertitudes comprennent, sans toutefois s'y limiter, la situation générale du secteur et la concurrence ; les facteurs économiques généraux, y compris les fluctuations du taux d'intérêt et du taux de change ; l'incidence de la réglementation de l'industrie pharmaceutique et de la législation en matière de soins de santé ; les tendances mondiales à l'égard de la maîtrise des coûts en matière de soins de santé ; les avancées technologiques, les nouveaux produits et les brevets obtenus par la concurrence ; les problèmes inhérents au développement de nouveaux produits, notamment l'obtention d'une homologation ; la capacité du Groupe à prévoir avec précision les futures conditions du marché ; les difficultés ou délais de production ; l'instabilité financière de l'économie internationale et le risque souverain ; la dépendance à l'égard de l'efficacité des brevets du Groupe et autres protections concernant les produits novateurs ; et le risque de litiges, notamment des litiges en matière de brevets et/ou des recours réglementaires. Le Groupe dépend également de tierces parties pour le développement et la commercialisation de ses produits, qui pourraient potentiellement générer des redevances substantielles ; ces partenaires pourraient agir de telle manière que cela pourrait avoir un impact négatif sur les activités du Groupe ainsi que sur ses résultats financiers. Le Groupe ne peut être certain que ses partenaires tiendront leurs engagements. À ce titre, le Groupe pourrait ne pas être en mesure de bénéficier de ces accords. Une défaillance d'un de ses partenaires pourrait engendrer une baisse imprévue de revenus. De telles situations pourraient avoir un impact négatif sur l'activité du Groupe, sa situation financière ou ses résultats. Sous réserve des dispositions légales en vigueur, le Groupe ne prend aucun engagement de mettre à jour ou de réviser les déclarations prospectives ou objectifs visés dans le présent communiqué afin de refléter les changements qui interviendraient sur les événements, situations, hypothèses ou circonstances sur lesquels ces déclarations sont basées. L'activité du Groupe est soumise à des facteurs de risques qui sont décrits dans ses documents d'information enregistrés auprès de l'Autorité des Marchés Financiers. Les risques et incertitudes présentés ne sont pas les seuls auxquels le Groupe doit faire face et le lecteur est invité à prendre connaissance du Document de Référence 2019 du Groupe disponible sur son site web www.ipson.com.

Pour plus d'informations :

Contacts Ipsen

Investisseurs

Craig Marks

Vice President, Investor Relations
+44 7584 349 193

Adrien Dupin de Saint-Cyr

Investor Relations Manager
+33 6 64 26 17 49

Médias

Emma Roper

Senior Manager, Global Franchise Communications
+44 7711 766 517

Références

1. Capdevila *et al.*, ESMO 2021. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with radioiodine-refractory (RAIR) differentiated thyroid cancer (DTC) who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial and prespecified subgroup analyses based on prior VEGFR-targeted therapy
2. Agarwal *et al.*, ESMO 2021. Cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): primary analysis of cohort 6 of the COSMIC-021 study
3. Porta *et al.*, ESMO 2021. First-line nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) vs sunitinib (SUN) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) in subgroups based on prior nephrectomy in theCheckMate 9ER trial
4. Porta *et al.*, ESMO 2021. Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of health-related quality of life (HRQoL) of nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs pembrolizumab plus axitinib (P+A) in previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC)
5. Brose *et al.*, ASCO 2021. Cabozantinib versus placebo in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: results from the phase 3 COSMIC-311 trial.
6. Brose *et al.*, Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2021; 22:8. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6)
7. Agarwal *et al.*, ASCO 2020. Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of cohort 6 of the COSMIC-021 study.
8. Sung H *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. doi: 10.3322/caac.21660.
9. Cancer.Net. ASCO. Thyroid Cancer: Introduction. Last accessed: September 2021. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/introduction>
10. Chen D. *et al.* Innovative analysis of distant metastasis in differentiated thyroid cancer. *Oncol Lett* 19: 1985-1992, 2020. doi: 10.3892/ol.2020.11304.
11. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 6:267–279. doi: 10.1177/1758834014548188.
12. Fugazzola L. *et al.* 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2019;8:227–245. doi: 10.1159/000502229.
13. Prostate Cancer Fact Sheet. GLOBOCAN 2020. Last accessed: September 2021. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
14. Cancer.Net. ASCO. Prostate Cancer: Types of treatment. Last accessed: September 2021. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/types-treatment>
15. Moreira, D. M., *et al.* Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clin Genitourin Cancer*. 2017; 15: 60–66.e2.
16. Kidney Cancer Factsheet. GLOBOCAN 2020. Last accessed: September 2021. Available: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>.
17. Kidney Cancer. Mayo Clinic. Last accessed: September 2021. Available: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-cancer/symptoms-causes/syc-20352664>.

18. Infographic: Kidney Cancer. Mayo Clinic. Last accessed: September 2021. Available: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-cancer/multimedia/kidney-cancer-infographic/fig-20441505>.
19. Survival rates for kidney cancer. American Cancer Society. Last accessed: September 2021. Available: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
20. Orlin, I et al. Renal cell carcinomas epidemiology in the era of widespread imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37:15. DOI: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e13083.