

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}CABOMETYX®
comprimés de cabozantinib

Comprimés de cabozantinib (sous forme de [S]-malate de cabozantinib) à 20 mg, à 40 mg et à 60 mg pour voie orale

Antinéoplasique
Code ATC : L01EX07

Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.
5050 Satellite Drive, bureau 500
Mississauga, ON L4W 0G1

Date de préparation :
14 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264498

CABOMETYX est une marque déposée d'Exelixis Inc., utilisée sous licence par Ipsen Pharma S.A.S.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	04/2022
4 Posologie et administration	04/2022
7 Mises en garde et précautions	09/2022
8 Effets indésirables	05/2022
14 Études cliniques	04/2022

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1 Aperçu des réactions indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %) sur CABOMETYX.....	28
8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	28
8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit.....	30
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	30

9.4	Interactions médicament-médicament	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
10.1	Mode d'action.....	33
10.2	Pharmacodynamie.....	33
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	36
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
14	ÉTUDES CLINIQUES	38
14.1	Études cliniques selon les indications	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	53
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adénocarcinome rénal

CABOMETYX (cabozantinib) est indiqué pour le traitement de l'adénocarcinome rénal avancé :

- chez les adultes n'ayant jamais été traités dont la maladie est associée à un risque pronostique intermédiaire ou mauvais;
- chez les adultes ayant déjà été traités par un agent ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

CABOMETYX, en association avec le nivolumab, est indiqué pour le traitement de première intention de l'adénocarcinome rénal avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ni à la radiothérapie) ou métastatique chez les adultes.

Carcinome hépatocellulaire

CABOMETYX est indiqué pour le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant déjà été traités par le sorafénib.

Carcinome différencié de la thyroïde

CABOMETYX est indiqué pour le traitement du carcinome différencié localement avancé ou métastatique de la thyroïde chez les adultes dont la maladie a progressé après un traitement antérieur ciblant le récepteur du VEGF et qui sont réfractaires ou ne sont pas admissibles au traitement par l'iode radioactif.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas approuvé une indication chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament ne varient pas selon l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

CABOMETYX (cabozantinib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par CABOMETYX (cabozantinib) doit être entrepris et supervisé par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

CABOMETYX n'a pas été testé chez des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère.

Le traitement peut entraîner les effets indésirables cliniquement significatifs suivants :

- thromboembolies, parfois mortelles (voir [Appareil cardiovasculaire](#));
- hypertension et crise hypertensive (voir [Appareil cardiovasculaire](#));
- perforations et fistules gastro-intestinales, parfois mortelles (voir [Appareil digestif](#));
- hémorragies, parfois mortelles (voir [Système hématopoïétique](#));
- hépatotoxicité (voir [Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#));
- syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (voir [Système nerveux](#));
- complications de plaie (voir [Considérations périopératoires](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

En monothérapie

La posologie recommandée de CABOMETYX (cabozantinib) en monothérapie est de 60 mg par voie orale une fois par jour, sans aliments. Poursuivre le traitement jusqu'à ce que le patient ne ressente plus de bienfaits cliniques ou qu'il présente des effets toxiques inacceptables.

En association

La posologie recommandée de CABOMETYX en association avec le nivolumab (par perfusion intraveineuse) est présentée dans le tableau suivant :

Posologie recommandée	Durée du traitement
CABOMETYX : 40 mg par voie orale une fois par jour, sans nourriture	Jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'un effet toxique inacceptable
Nivolumab : 240 mg toutes les 2 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes) ou 480 mg toutes les 4 semaines (par perfusion intraveineuse de 30 minutes)	Jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'un effet toxique inacceptable, jusqu'à 2 ans chez les patients ne présentant pas de progression de la maladie

Consulter la monographie du nivolumab pour obtenir des renseignements sur la posologie recommandée du nivolumab et sur le produit.

En cas d'intervention chirurgicale

Cesser le traitement par CABOMETYX au moins 28 jours avant une intervention chirurgicale programmée, y compris en chirurgie dentaire (voir [Considérations périopératoires](#)).

Modification de la posologie en cas d'effets indésirables

La prise en charge des effets indésirables soupçonnés d'être liés au traitement peut commander l'interruption temporaire du traitement par CABOMETYX et/ou une réduction de la dose, ou l'arrêt définitif du traitement par CABOMETYX.

Une interruption du traitement est recommandée en cas d'effets toxiques de grade ≥ 3 ou d'effets toxiques de grade 2 intolérables (selon les critères CTCAE). Une réduction de la dose est recommandée en cas d'effet indésirable qui, s'il persiste, pourrait devenir grave ou intolérable. Quand un effet indésirable du médicament se résorbe ou s'atténue (c.-à-d., retour à l'état initial ou atténuation jusqu'à l'atteinte du grade 1), réduire la dose comme suit :

Dose initiale recommandée	Première réduction de la dose à	Deuxième réduction de la dose à
En monothérapie		
CABOMETYX à 60 mg une fois par jour	40 mg/jour	20 mg une fois par jour*
En association		
CABOMETYX à 40 mg par jour en association avec le nivolumab	20 mg/jour	20 mg tous les 2 jours*

* Si le patient recevait auparavant la plus faible dose, reprendre à la même dose. Si la plus faible dose n'est pas tolérée, mettre fin au traitement par CABOMETYX.

Cesser définitivement l'administration de CABOMETYX dans l'un ou l'autre des cas suivants :

- apparition d'une fistule ou d'une perforation gastro-intestinale non traitable;
- hémorragie sévère;
- accident thromboembolique artériel ou veineux qui nécessite une intervention médicale (p. ex., infarctus du myocarde, infarctus cérébral);
- crise hypertensive ou hypertension sévère malgré un traitement médical optimal;
- syndrome néphrotique;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible.

Modification de la dose en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant de la CYP3A4

Réduire la dose quotidienne de CABOMETYX de 20 mg. Deux ou trois jours après l'arrêt de l'inhibiteur puissant de la CYP3A4, reprendre la dose de CABOMETYX utilisée avant l'instauration du traitement par cet inhibiteur de la CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Modification de la dose en cas d'administration concomitante avec un inducteur puissant de la CYP3A4

Augmenter la dose quotidienne de CABOMETYX de 20 mg, selon la tolérance du patient. Deux ou trois jours après l'arrêt de l'inducteur puissant de la CYP3A4, reprendre la dose de CABOMETYX utilisée avant l'instauration du traitement par cet inducteur de la CYP3A4. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 80 mg (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Tableau 1 : Modifications posologiques spécifiques recommandées pour l'association CABOMETYX + nivolumab dans les cas d'effets indésirables hépatiques

CABOMETYX en association avec le nivolumab	Taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN, mais ≤ 10 fois la LSN en présence d'un taux de bilirubine totale < 2 fois la LSN	Suspendre ^a le traitement par CABOMETYX et le nivolumab jusqu'à ce que les effets indésirables reviennent ^b à un grade 0 ou 1
	Taux d'ALT ou d'AST > 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN en	Cesser définitivement l'administration de CABOMETYX et du nivolumab

	présence d'un taux de bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN	
--	--	--

ALT : alanine aminotransférase, AST : aspartate aminotransférase, LSN : limite supérieure de la normale

^a Dans les cas d'effets indésirables hépatiques, envisager une corticothérapie si le traitement par CABOMETYX en association avec le nivolumab est interrompu temporairement ou définitivement.

^b Une fois les effets indésirables maîtrisés, la reprise de l'administration d'un seul ou des deux médicaments peut être envisagée. Pour la reprise du nivolumab avec ou sans CABOMETYX, se référer à la monographie du nivolumab.

En cas d'insuffisance hépatique

Lorsque CABOMETYX est administré en monothérapie, réduire la dose de départ de CABOMETYX à 40 mg une fois par jour en cas d'insuffisance hépatique modérée. Il convient de surveiller de près les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. L'association de CABOMETYX et du nivolumab n'ayant pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, aucune recommandation posologique ne peut être faite pour cette population.

CABOMETYX en monothérapie ou en association avec le nivolumab n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

En cas d'insuffisance rénale

CABOMETYX doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'emploi de CABOMETYX n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Avaler les comprimés CABOMETYX entiers. Ne pas écraser les comprimés CABOMETYX.

Ne pas administrer CABOMETYX avec de la nourriture. Le prendre au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de nourriture.

Pendant le traitement par CABOMETYX, ne pas consommer d'aliments (p. ex., pamplemousse, jus de pamplemousse) ni de suppléments alimentaires connus pour inhiber le cytochrome P450.

Lorsque CABOMETYX est administré en association avec le nivolumab, administrer d'abord le nivolumab puis, plus tard dans la journée, préférablement le soir, prendre CABOMETYX à jeun.

4.5 Dose oubliée

Ne pas prendre une dose oubliée si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement précis en cas de surdosage de CABOMETYX (cabozantinib). Les symptômes possibles d'un surdosage n'ont pas été définis.

En cas de surdosage soupçonné, interrompre l'administration de CABOMETYX et instaurer un traitement de soutien. Des tests de la fonction hépatique, un dosage des électrolytes sériques et une analyse en laboratoire des paramètres métaboliques cliniques doivent être effectués au moins une fois par semaine, ou selon ce qui est jugé nécessaire sur le plan clinique, dans le but de déceler toute tendance évolutive possible de l'état du patient. Il est recommandé de surveiller la tension artérielle et le tracé à l'électrocardiogramme (ECG) du patient. Le traitement des effets indésirables associés à un surdosage doit être symptomatique.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de cabozantinib (sous forme de [S]-malate de cabozantinib) à 20 mg, à 40 mg et à 60 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910, lactose anhydre, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium et triacétine

Les comprimés pelliculés à 60 mg sont jaunes, non sécables et de forme ovale; ils portent l'inscription « XL » gravée d'un côté et « 60 » de l'autre; ils sont offerts en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés pelliculés à 40 mg sont jaunes, non sécables et de forme triangulaire; ils portent l'inscription « XL » gravée d'un côté et « 40 » de l'autre; ils sont offerts en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés pelliculés à 20 mg sont jaunes, non sécables et de forme ronde; ils portent l'inscription « XL » gravée d'un côté et « 20 » de l'autre; ils sont offerts en flacons de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Lorsque CABOMETYX est administré en association avec le nivolumab, consulter la monographie du nivolumab avant l'instauration du traitement.

Étant donné que la plupart des effets indésirables peuvent se manifester tôt en cours de traitement, le médecin doit surveiller étroitement le patient durant les huit premières semaines de traitement afin de déterminer s'il convient de modifier la dose. Les effets indésirables qui surviennent généralement tôt comprennent les suivants : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombopénie, hypertension, érythrodysesthésie palmoplantaire, protéinurie et effets gastro-intestinaux (douleur abdominale, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée, vomissements).

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune donnée sur la carcinogenèse et la mutagenèse du produit n'a été recueillie auprès de sujets humains. Les observations non cliniques des effets du produit ne permettent pas de déterminer le potentiel carcinogène de CABOMETYX (cabozantinib) à long terme (voir [Cancérogénicité](#)).

Appareil cardiovasculaire

Événements thrombotiques

Le traitement par CABOMETYX entraîne une augmentation de l'incidence d'événements thrombotiques. Dans les études sur l'adénocarcinome rénal, une thromboembolie veineuse s'est produite chez 9 % des patients traités par CABOMETYX (l'embolie pulmonaire comptait pour 5 % des cas), et une thromboembolie artérielle s'est produite chez 1 % des patients sous CABOMETYX. Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en

association avec le nivolumab, 11 % ont subi une thromboembolie veineuse (dont 6 %, une embolie pulmonaire) et 2 % ont subi une thromboembolie artérielle. Lors de l'étude clinique pivot réalisée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (étude XL184-309), une thrombose de la veine porte (dont un cas mortel) a été observée chez 1 % des patients traités par CABOMETYX. Les patients ayant des antécédents d'invasion de la veine porte semblaient être exposés à un risque accru de thrombose de la veine porte. Une thromboembolie artérielle est survenue chez 3 % des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités par CABOMETYX, le plus souvent sous forme d'accident vasculaire cérébral (1 % dans le groupe CABOMETYX vs 0 % dans le groupe placebo), dont un cas a été mortel. En outre, deux sujets du groupe CABOMETYX ont subi des événements indésirables (EI) thrombotiques artériels de grade 5 et deux autres, des EI thrombotiques veineux/mixtes de grade 5.

Cesser l'administration de CABOMETYX en cas d'infarctus du myocarde aigu ou de toute autre complication thromboembolique artérielle d'importance clinique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hypertension et crise hypertensive

Le traitement par CABOMETYX entraîne une augmentation de l'incidence d'hypertension apparue en cours de traitement, y compris de crises hypertensives. Dans les études sur l'adénocarcinome rénal, des cas d'hypertension ont été signalés chez 44 % (de grade ≥ 3 dans 18 % des cas) des patients ayant reçu CABOMETYX. Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 36 % ont présenté une hypertension (de grade 3 dans 14 % des cas et de grade 4 dans < 1 % des cas). Lors de l'étude pivot réalisée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, des épisodes d'hypertension ont été signalés chez 30 % des patients traités par CABOMETYX; ces épisodes étaient de grade ≥ 3 dans 16 % des cas.

Des cas graves de dissection artérielle ont été signalés chez des patients sous inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), dont CABOMETYX, qu'ils aient été hypertendus ou non.

La tension artérielle doit être surveillée avant la mise en route du traitement et régulièrement pendant le traitement par CABOMETYX. Ne pas instaurer un traitement par CABOMETYX chez un patient dont l'hypertension n'est pas maîtrisée. Réduire la dose de CABOMETYX en cas d'hypertension insuffisamment maîtrisée par une prise en charge médicale, puis le reprendre à une dose réduite lorsque la tension artérielle est maîtrisée. Abandonner le traitement par CABOMETYX en cas d'hypertension sévère qui ne peut être maîtrisée au moyen d'un traitement antihypertenseur ou en cas de crise hypertensive (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Allongement de l'intervalle QT

CABOMETYX allonge l'intervalle QTc (voir [Électrophysiologie cardiaque](#)). L'allongement de l'intervalle QTc peut accroître le risque d'arythmie ventriculaire, y compris de torsade de pointes. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire polymorphique. Le risque de torsade de pointes augmente généralement de pair avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc provoqué par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou causer des étourdissements, des palpitations, une syncope ou une crise convulsive. Si elle est soutenue, la torsade de pointes peut évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort subite cardiaque. Corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant d'entreprendre ou de poursuivre l'administration de CABOMETYX.

Il faut être particulièrement prudent lorsque l'on administre CABOMETYX à un patient qui prend d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) ou chez qui on soupçonne un risque accru de torsade de pointes durant

un traitement par un médicament allongeant l'intervalle QTc.

Chez la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes incluent, sans s'y limiter, le sexe féminin, âge de 65 ans ou plus, intervalle QT/QTc allongé au départ; présence de variantes génétiques modifiant les canaux ioniques cardiaques ou les protéines régulatrices, en particulier des syndromes du QT long congénitaux; antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex., ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, maladie du système de conduction; antécédents d'arythmie; déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou affections menant à des déséquilibres électrolytiques (p. ex., vomissements persistants, troubles de l'alimentation); bradycardie; manifestations neurologiques aiguës (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); diabète sucré et neuropathie autonome.

Surveiller régulièrement le tracé à l'ÉCG et les électrolytes. Cesser définitivement le traitement par CABOMETYX chez les patients qui présentent une torsade de pointes, une tachycardie ventriculaire ou encore des signes et des symptômes d'arythmie grave.

Si un médicament qui allonge l'intervalle QTc doit être prescrit, les professionnels de la santé doivent informer leurs patients concernant la nature et les conséquences des variations à l'électrocardiogramme (ÉCG), les maladies et troubles sous-jacents considérés comme étant des facteurs de risque, les interactions médicamenteuses établies et prévisibles, les symptômes évocateurs d'une arythmie, des mesures de prise en charge du risque et tout autre renseignement pertinent sur l'usage du médicament. Les patients doivent être avertis de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé pour signaler toute nouvelle douleur ou gêne thoracique, tout changement de leur fréquence cardiaque, toute survenue de palpitations, d'étourdissements, de vertiges ou d'évanouissement, toute modification de la dose ou nouvelle utilisation d'autres médicaments.

Baisse de la fréquence cardiaque et allongement de l'intervalle PR

CABOMETYX cause une baisse de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir [Électrophysiologie cardiaque](#)). Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui présentent au départ une faible fréquence cardiaque (< 60 battements par minute), des antécédents de syncope ou d'arythmie, une maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire, une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque congestive. Dans la mesure du possible, éviter d'administrer conjointement CABOMETYX et des médicaments qui entraînent une baisse de la fréquence cardiaque et/ou un allongement de l'intervalle PR (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Des effets indésirables tels la fatigue, des étourdissements et la faiblesse se sont manifestés chez des patients traités par CABOMETYX. Le patient doit faire preuve de prudence quand il est au volant ou aux commandes d'un véhicule ou d'une machine potentiellement dangereuse.

Système endocrinien

Insuffisance surrénalienne

CABOMETYX en association avec le nivolumab peut entraîner une insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Pour une insuffisance surrénalienne de grade 2 ou plus, instaurer un traitement symptomatique, y compris une hormonothérapie, selon le tableau clinique. Suivant la gravité de l'insuffisance, l'administration de CABOMETYX et/ou du nivolumab devra être interrompue.

Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 4,7 % (15/320) des patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui recevaient CABOMETYX en association avec le nivolumab. Certains de ces cas étaient de grade 3 (2,2 %) et de grade 2 (1,9 %). L'insuffisance surrénalienne a mené à un

abandon définitif du traitement par CABOMETYX et le nivolumab chez 0,9 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal, et une interruption temporaire du traitement chez 2,8 % de ces patients.

Environ 80 % (12/15) des patients ayant subi une insuffisance surrénalienne ont reçu une hormonothérapie substitutive, y compris des corticostéroïdes à action générale. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 27 % (n = 4) des 15 patients. Sur les 9 patients chez qui le traitement par CABOMETYX en association avec le nivolumab a été interrompu en raison d'une insuffisance surrénalienne, 6 ont repris le traitement après l'amélioration de leurs symptômes; parmi ces patients, tous (n = 6) avaient reçu une hormonothérapie substitutive et 2 ont eu une récurrence de l'insuffisance surrénalienne (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Dysfonction thyroïdienne

Une hypothyroïdie est apparue chez 21 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal et chez 2 % des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde traités par CABOMETYX; cependant, les patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde devaient recevoir une hormonothérapie thyroïdienne substitutive. Parmi les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 34 % ont présenté une hypothyroïdie et 10 %, une hyperthyroïdie.

Il est recommandé de mesurer la fonction thyroïdienne avant la mise en route du traitement par CABOMETYX et de la surveiller périodiquement tout au long du traitement. L'hypothyroïdie doit être traitée conformément à la pratique médicale habituelle afin de maintenir un état euthyroïdien.

Appareil digestif

Diarrhée

Lors de l'étude pivot sur le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal, 74 % des patients traités par CABOMETYX ont présenté des épisodes de diarrhée. Une diarrhée de grade 3 a été signalée chez 11 % des patients traités par CABOMETYX. Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 64 % ont présenté une diarrhée (de grades 3-4 dans 7 % des cas). Lors de l'étude pivot sur le traitement du carcinome différencié de la thyroïde, 62 % des patients traités par CABOMETYX ont présenté des épisodes de diarrhée; un épisode de diarrhée de grade 3 a été signalé chez 8 % des patients.

Suspendre le traitement par CABOMETYX chez les patients qui contractent une diarrhée de grade 2 intolérable ou une diarrhée de grade 3 ou 4 qui ne peut être maîtrisée par les antidiarrhéiques habituels jusqu'à ce qu'elle se résorbe au grade 1, puis reprendre le traitement à une dose réduite. Envisager de réduire la dose ou d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement par CABOMETYX en cas d'effets indésirables gastro-intestinaux importants persistants ou récurrents. La dose a dû être modifiée pour cause de diarrhée chez 26 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal et ayant reçu antérieurement un traitement ciblant le VEGF (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les épisodes de diarrhée ont entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement chez respectivement 14 % et 21 % des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde.

Perforation et fistules gastro-intestinales

Des perforations et des fistules gastro-intestinales (GI) graves, dont des cas mortels ont été observées chez des patients recevant CABOMETYX. Lors de l'étude pivot sur le traitement de deuxième intention de l'adénocarcinome rénal, des fistules ont été signalées chez 1 % des patients (une fistule anale dans 0,6 % des cas) et des perforations GI, chez 1 % des patients traités par CABOMETYX. Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 1 % ont présenté des fistules. Des perforations GI, dont certaines ont été mortelles, se sont produites chez 1 % des patients. Lors de l'étude pivot réalisée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, des fistules sont survenues chez 2 % des

patients traités par CABOMETYX, dont un cas mortel de fistule œsophagobronchique. Lors de l'étude pivot menée auprès de patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde, une perforation GI de grade 4 est survenue chez 1 % des patients traités par CABOMETYX après 14 semaines de traitement. Les patients qui souffrent d'une maladie inflammatoire de l'intestin (p. ex., maladie de Crohn, colite ulcéreuse, péritonite, diverticulite ou appendicite), qui présentent une infiltration tumorale du tractus GI ou qui sont aux prises avec des complications GI postopératoires (surtout lorsque celles-ci sont associées à une guérison retardée ou incomplète) doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant le début du traitement par CABOMETYX. Des diarrhées persistantes ou récurrentes en cours de traitement peuvent constituer un facteur de risque de formation d'une fistule anale. Surveiller l'apparition de symptômes de fistules et de perforations, notamment les abcès et le sepsis. L'administration de CABOMETYX doit être interrompue en cas de perforation GI ou de fistule ne pouvant être traitée adéquatement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Système hématopoïétique

Hémorragie

Des hémorragies sévères, y compris des cas mortels, se sont produites chez des patients traités par CABOMETYX. Dans deux études pivots sur l'adénocarcinome rénal (XL184-308 et A031203), l'incidence des épisodes hémorragiques de grade 3 ou plus a été de 3 %. Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 2 % ont subi une hémorragie de grades 3 à 5.

Lors de l'étude pivot réalisée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, des épisodes hémorragiques mortels ont été signalés plus souvent chez les patients du groupe CABOMETYX que dans le groupe placebo (1 % vs 0 %). Les facteurs prédisposant les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé à des hémorragies sévères peuvent comprendre l'invasion tumorale de vaisseaux sanguins importants et la présence d'une cirrhose sous-jacente causant des varices œsophagiennes, une hypertension portale et une thrombopénie. Les patients recevant en concomitance des anticoagulants ou des antiplaquettaires ont été exclus de l'étude, tout comme les sujets présentant des varices hémorragiques non traitées, ou partiellement traitées, ou présentant un risque élevé d'hémorragie.

Lors de l'étude pivot menée auprès de patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde, la fréquence des épisodes hémorragiques graves (grade ≥ 3) s'établissait à 2 % chez les patients traités par CABOMETYX. Le temps médian écoulé avant la survenue d'un épisode hémorragique était de 81 semaines.

Les patients qui ont des antécédents de saignements importants doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant l'instauration du traitement par CABOMETYX. CABOMETYX ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents récents d'hémorragie, y compris l'hémoptysie, l'hématémèse ou le méléna. Cesser le traitement par CABOMETYX en cas d'hémorragie grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Thrombopénie

Lors de l'étude pivot réalisée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, des cas de thrombopénie (11 %) et de diminution du nombre de plaquettes (10 %) ont aussi été rapportés chez les patients sous CABOMETYX. Il convient de surveiller le nombre de plaquettes durant le traitement par CABOMETYX et, s'il y a lieu, d'ajuster la dose en fonction de la gravité de la thrombopénie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité

Chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui avaient reçu antérieurement un traitement ciblant le VEGF (étude XL184-308), une hausse des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) a été signalée chez 24 % et 26 % des patients traités par CABOMETYX, respectivement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une hausse des taux d'ALT et d'AST de grade 3 ou plus a été observée chez 3 % et 2 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX. Une insuffisance hépatique mortelle s'est produite durant le programme de mise au point clinique de CABOMETYX. Des cas d'hépatite, d'insuffisance hépatique et d'encéphalopathie hépatique ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Une fréquence plus élevée des hausses des taux d'ALT et d'AST de grades 3 et 4 a été signalée chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé recevant CABOMETYX en association avec le nivolumab comparativement à ceux recevant CABOMETYX en monothérapie. Des cas de survenue tardive, après l'abandon du traitement, d'élévations des taux d'enzymes hépatiques ont également été signalés. Chez les patients traités par CABOMETYX et le nivolumab, les hausses de grades 3 et 4 des taux d'ALT (9,8 %) et d'AST (7,9 %) étaient plus fréquentes que chez les patients traités par CABOMETYX seul (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveiller les taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine avant l'instauration du traitement et au cours de celui-ci. Envisager une surveillance plus fréquente des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine lorsque CABOMETYX est administré en association avec le nivolumab que lorsqu'il est administré en monothérapie. Les directives de prise en charge médicale recommandées pour les deux médicaments doivent être suivies. En présence d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques, interrompre le traitement par CABOMETYX et le nivolumab et envisager d'administrer des corticostéroïdes (voir le [tableau 1](#)). Si le traitement par CABOMETYX est ensuite repris, envisager une réduction de la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et la monographie du nivolumab).

Encéphalopathie hépatique

Lors de l'étude pivot réalisée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, des cas d'encéphalopathie hépatique ont été rapportés plus souvent dans le groupe CABOMETYX (4 %) que dans le groupe placebo (1 %). CABOMETYX a été associé à de la diarrhée, à des vomissements, à une diminution de l'appétit et à des anomalies électrolytiques. Chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire dont la fonction hépatique est compromise, ces effets non hépatiques pourraient précipiter l'apparition de l'encéphalopathie hépatique. Une surveillance des signes et des symptômes d'encéphalopathie hépatique doit être mise en place.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance de l'innocuité cardiaque

Surveiller la fréquence cardiaque et la tension artérielle des patients traités par CABOMETYX. Une évaluation par ECG doit être effectuée avant la mise en route du traitement et périodiquement durant ce dernier afin de surveiller l'apparition d'un allongement de l'intervalle QTc ou PR (voir [Appareil cardiovasculaire](#) et [Électrophysiologie cardiaque](#)).

Surveillance des électrolytes

Les taux d'électrolytes (calcium, potassium et magnésium) doivent être mesurés avant d'entreprendre un traitement par CABOMETYX et périodiquement tout au long de ce dernier, en particulier chez les patients qui présentent un risque d'anomalie électrolytique (voir [Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant la mise en route ou la poursuite du traitement par CABOMETYX.

Hypocalcémie

CABOMETYX a donné lieu à une hypocalcémie plus fréquente et/ou plus grave (y compris de grades 3 et 4) chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde que chez les patients atteints d'autres types de cancer. Une surveillance du taux sanguin de calcium, un traitement substitutif approprié et/ou une modification de la dose de CABOMETYX sont recommandés si le tableau clinique le justifie, en particulier chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde, (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hépatique

Il est recommandé de mesurer les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine avant d'entreprendre un traitement par CABOMETYX et de les surveiller périodiquement tout au long du traitement.

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été observés avec CABOMETYX. Chez les patients traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 1 % ont présenté une ostéonécrose de la mâchoire.

L'ostéonécrose de la mâchoire peut se manifester par une douleur à la mâchoire, une ostéomyélite, une ostéite, une érosion osseuse, une infection dentaire ou parodontale, un mal de dents, une ulcération ou érosion gingivale, une douleur persistante à la mâchoire, ou une cicatrisation lente de la bouche ou de la mâchoire à la suite d'une chirurgie dentaire. Il faut procéder à un examen de la cavité bucco-dentaire avant d'instaurer le traitement par CABOMETYX et périodiquement durant le traitement. Les patients doivent recevoir des conseils d'hygiène bucco-dentaire. En cas d'intervention dentaire effractive, il faut interrompre le traitement par CABOMETYX si possible au moins 28 jours avant la date prévue de l'intervention. La prudence est de mise chez les patients qui reçoivent des agents associés à l'ostéonécrose de la mâchoire, comme les bisphosphonates. En cas d'ostéonécrose de la mâchoire, il faut interrompre le traitement par CABOMETYX jusqu'à sa disparition complète.

Fonction thyroïdienne

Il est recommandé de mesurer la fonction thyroïdienne avant la mise en route du traitement par CABOMETYX et de la surveiller périodiquement tout au long du traitement. Les patients qui développent une dysfonction thyroïdienne doivent être traités conformément à la pratique médicale habituelle.

Système nerveux

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), aussi appelé syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), ont été observés chez des patients recevant CABOMETYX. Aucun cas de SEPR n'a été signalé lors des études menées auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal ou d'un carcinome hépatocellulaire, mais un cas a été observé chez un patient de l'étude pivot sur le traitement du carcinome différencié de la thyroïde. Ce syndrome doit être soupçonné chez tout patient qui présente de multiples symptômes, comme des convulsions, des céphalées, des troubles de la vue, de la confusion ou une altération de la fonction mentale. Le traitement par CABOMETYX doit être interrompu en cas de SEPR (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Considérations périopératoires

Complications de plaie

Parmi les patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui avaient reçu antérieurement un traitement ciblant le VEGF (étude XL184-308), 2 % des patients recevant CABOMETYX ont subi des complications de plaie. Le traitement par CABOMETYX doit être interrompu, dans la mesure du possible, au moins 28 jours avant une intervention chirurgicale programmée, y compris en

chirurgie dentaire. La décision de reprendre l'administration de CABOMETYX après une intervention chirurgicale doit reposer sur un jugement clinique basé sur la guérison adéquate de la plaie. L'administration de CABOMETYX doit être interrompue en cas de complications de plaie nécessitant une intervention médicale.

Fonction rénale

Protéinurie

Parmi les patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui avaient reçu antérieurement un traitement ciblant le VEGF (étude XL184-308), 12 % des patients recevant CABOMETYX ont présenté une protéinurie. Une protéinurie de grade 3 ou plus a été signalée chez 2 % des patients traités par CABOMETYX. Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 10 % ont présenté une protéinurie. Parmi les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités par CABOMETYX, 4 % ont présenté une protéinurie; l'atteinte était de grade ≥ 3 dans 2 % des cas. La présence de protéines dans les urines doit faire l'objet d'une surveillance régulière durant le traitement par CABOMETYX. L'administration de CABOMETYX doit être interrompue en cas de syndrome néphrotique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction sexuelle

Reproduction

Les femmes aptes à procréer doivent être avisées d'éviter toute grossesse pendant le traitement par CABOMETYX. Les partenaires des hommes qui prennent CABOMETYX doivent aussi éviter la grossesse. Tant les hommes que les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces durant le traitement et durant au moins 4 mois après la fin de ce dernier. Il en est de même pour leurs partenaires. Puisque les contraceptifs oraux peuvent ne pas être considérés comme une « méthode de contraception efficace », ils doivent être combinés à une méthode barrière ou autre (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur la fertilité humaine. D'après des observations non cliniques sur l'innocuité, le traitement par CABOMETYX peut compromettre la fertilité chez les hommes et les femmes. Il convient d'aviser les hommes et les femmes de chercher conseil et d'envisager des techniques de préservation de la fertilité avant le traitement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Peau

Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)

Lors de l'étude clinique pivot réalisée auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal ayant déjà fait l'objet d'un traitement (étude XL184-308), une érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) a été observée chez 42 % des patients recevant CABOMETYX. Une EPP de grade 3 a été signalée chez 8 % des patients traités par CABOMETYX. La dose de 16 % des patients a dû être modifiée en raison d'une EPP. Le taux d'EPP observé chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire traités par CABOMETYX était de 46 % (de grade 3 dans 17 % des cas); la dose a été modifiée dans 28 % des cas. Chez les patients traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab, 40 % ont présenté un syndrome d'EPP (SEPP) de grade 3 dans 8 % des cas. Une EPP a été signalée chez 43 % des patients de l'étude pivot sur le traitement du carcinome différencié de la thyroïde, dont 10 % de grade 3. La dose a été modifiée dans 26 % des cas.

Suspendre le traitement par CABOMETYX chez les patients qui manifestent une EPP de grade 2 intolérable ou de grade 3 jusqu'à ce qu'elle se résorbe au grade 1, puis reprendre le traitement à une dose réduite.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de CABOMETYX chez les femmes enceintes. Des études menées chez des animaux ont montré des effets embryofœtaux et tératogènes à des expositions inférieures à celle qui se produit cliniquement à la dose recommandée. Le risque pour l'humain est inconnu. CABOMETYX ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que l'état de santé de la patiente ne l'exige.

Des études sur le développement embryofœtal ont été menées chez des rats et des lapins. Chez les rats, le cabozantinib a entraîné les phénomènes suivants : perte post-implantatoire, œdème fœtal, fente palatine/bec-de-lièvre, aplasie dermique et queue coudée ou rudimentaire. Chez les lapins, le cabozantinib a entraîné des altérations des tissus mous du fœtus (rate de taille réduite, lobe pulmonaire moyen petit ou absent) et une incidence accrue des malformations totales chez le fœtus. La dose sans effet nocif observable (DSENO) en ce qui concerne la toxicité embryofœtale et les effets tératogènes était inférieure au taux d'exposition clinique chez l'humain à la dose thérapeutique prévue (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10.1 Mode d'action](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le cabozantinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. En raison de possibles effets nocifs pour le nourrisson, la mère doit cesser l'allaitement pendant le traitement par CABOMETYX et au moins les 4 mois suivant la fin de ce dernier.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas approuvé une indication chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique précis n'est recommandé pour l'utilisation de CABOMETYX chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Sur les 320 patients qui ont reçu CABOMETYX en association avec le nivolumab au cours de l'étude CHECKMATE-9ER, 41 % avaient 65 ans ou plus et 9 % avaient 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les effets indésirables survenus pendant le traitement (EISPT) les plus fréquents (≥ 25 % des patients traités par CABOMETYX en monothérapie ou en association avec le nivolumab) étaient les suivants : diarrhée, fatigue, hypertension, diminution de l'appétit, érythrodysesthésie palmoplantaire (EPP), nausée, perte de poids, hausse du taux d'AST, hausse du taux d'ALT, dysgueusie, diminution du nombre de plaquettes, stomatite, anémie, vomissements, hypocalcémie, dyspepsie, constipation, hypothyroïdie, éruption cutanée et douleur musculosquelettique.

Au cours des 30 jours suivant l'administration de la dernière dose de CABOMETYX en monothérapie, 4 patients atteints d'un adénocarcinome rénal n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement antérieur sont décédés (2 cas de perforation gastro-intestinale, 1 cas d'insuffisance rénale aiguë et 1 cas de détérioration clinique). Un effet indésirable mortel (perforation de l'intestin grêle) est survenu chez 1 (0,3 %) patient atteint d'un adénocarcinome rénal qui recevait CABOMETYX et le nivolumab. Deux autres décès (2 cas de perforation de l'intestin grêle), classés parmi les « autres effets indésirables » et considérés comme non liés à la progression de la maladie ou au traitement à l'étude, ont aussi été signalés.

Les effets indésirables graves, mis à part l'adénocarcinome rénal, survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal étaient les suivants : hypertension, diarrhée, embolie, EPP, déshydratation, perte de poids, diminution de l'appétit, hypophosphatémie, hypotension, infection pulmonaire, nausée, insuffisance rénale aiguë, ulcère cutané, stomatite, syncope, embolie pulmonaire, hausse du taux d'ALT, hyponatrémie, vomissements, fatigue et hypomagnésémie. Des effets indésirables graves sont survenus chez 46 % des patients recevant CABOMETYX et le nivolumab. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 1 % des patients) étaient les suivants : diarrhée, pneumonite, embolie pulmonaire, pneumonie, insuffisance surrénalienne, hyponatrémie, infection des voies urinaires et pyrexie. Les effets indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire étaient les suivants : encéphalopathie hépatique, asthénie, douleur abdominale, fatigue, EPP, diarrhée, hyponatrémie et thrombopénie. Les effets indésirables graves survenus chez ≥ 1 % des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde étaient les suivants : diarrhée, épanchement pleural, pneumonie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, douleur, vomissements, hypertension, anémie, hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire, EPP et insuffisance rénale.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 et les anomalies biologiques signalés chez ≥ 5 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui recevaient CABOMETYX en monothérapie étaient les suivants : hypertension, diarrhée, EPP, fatigue, hyponatrémie, hypophosphatémie, embolie, hausse du taux d'ALT, anémie, diminution de l'appétit, hypotension, douleur et stomatite. Des effets indésirables de grades 3 et 4 sont survenus chez 70 % des patients traités par CABOMETYX et le nivolumab. Les effets indésirables de grade 3 et 4 survenus le plus fréquemment (≥ 5 % des patients) étaient les suivants : hypertension, hyponatrémie, SEPP, fatigue, diarrhée, hausse du taux de lipase, hausse du taux d'ALT, hypophosphatémie et embolie pulmonaire. Les hausses des taux d'ALT et d'AST de grades 3 et 4 ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par CABOMETYX et le nivolumab que chez ceux traités par CABOMETYX seul. Les effets indésirables de grade 3 et 4 et les anomalies biologiques signalés chez ≥ 5 % des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire étaient les suivants : SEPP, hypertension, hausse du taux d'AST, fatigue, diarrhée, asthénie et diminution de l'appétit. Les effets indésirables de grade 3 et 4 et les anomalies biologiques signalés chez ≥ 5 % des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde étaient les suivants : diarrhée, EPP, hypertension, fatigue et hypocalcémie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Étude METEOR (XL184-308) : Adultes atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ayant déjà

fait l'objet d'un traitement ciblant le VEGF

L'innocuité de CABOMETYX a été évaluée dans une étude multicentrique ouverte de phase III, à répartition aléatoire (1:1) et contrôlée par un agent de comparaison actif (XL184-308) au cours de laquelle 331 patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ont reçu 60 mg de CABOMETYX et 322 patients ont reçu 10 mg d'évérolimus administrés quotidiennement jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique inacceptable. En cas de progression de la maladie, les patients des deux groupes pouvaient poursuivre le traitement à la discrétion du chercheur. La durée médiane du traitement a été de 7,6 mois (plage de 0,3 à 20,5) chez les patients recevant CABOMETYX et de 4,4 mois (plage de 0,21 à 18,9) chez les patients recevant l'évérolimus.

L'interruption du traitement par CABOMETYX était permise, à la discrétion du chercheur. Si le traitement par CABOMETYX était suspendu en raison d'effets indésirables durant plus de 6 semaines, il devait alors être abandonné.

Des effets indésirables ont mené à l'abandon définitif du traitement chez 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui avaient déjà fait l'objet d'un traitement ciblant le VEGF. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont entraîné l'abandon définitif ont été une diminution de l'appétit (2 %) et la fatigue (1 %).

Des effets indésirables ont dû être maîtrisés par une diminution de la dose chez 60 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui avaient déjà fait l'objet d'un traitement ciblant le VEGF. La dose a dû être diminuée deux fois chez 19 % des patients. La plus faible dose de CABOMETYX reçue a été de 20 mg pour 20 % des patients. Le délai médian avant la première réduction de la dose s'est établi à 55 jours, et avant la première interruption du traitement, à 38 jours. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une réduction de la dose ont été les suivants : diarrhée (16 %), EPP (11 %), fatigue (10 %) et hypertension (8 %). Des effets indésirables ont causé l'interruption du traitement par CABOMETYX chez 70 % des patients, et les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement ont été les suivants : diarrhée (22 %), SEPP (14 %) et fatigue (12 %).

Tableau 3 : Effets indésirables s'étant manifestés lors de l'étude METEOR (XL184-308) chez ≥ 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal ayant déjà fait l'objet d'un traitement ciblant le VEGF

	CABOMETYX n = 331¹ (%)		Évérolimus n = 332 (%)	
	Tous les grades ²	Grades 3-4	Tous les grades ²	Grades 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	17	5	38	16
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie	21	0	< 1	< 1
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	74	11	28	2
Nausée	50	4	28	< 1
Vomissements	32	2	14	< 1
Constipation	25	< 1	19	< 1
Douleur abdominale ³	23	4	13	2
Stomatite	22	2	24	2

	CABOMETYX n = 331¹ (%)		Évérolimus n = 332 (%)	
	Tous les grades ²	Grades 3-4	Tous les grades ²	Grades 3-4
Dyspepsie	12	< 1	5	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	56	9	47	7
Asthénie	19	4	16	2
Inflammation muqueuse	19	< 1	23	3
Investigations				
Poids diminué	31	2	12	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	46	3	34	< 1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Extrémités douloureuses	14	1	8	< 1
Contractures musculaires	13	0	5	0
Arthralgie	11	< 1	14	1
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	24	0	9	0
Céphalées	11	< 1	12	< 1
Étourdissements	11	0	7	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	12	2	9	< 1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	20	< 1	4	0
Dyspnée	19	3	29	4
Toux	18	< 1	33	< 1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmoplantaire	42	8	6	<1
Éruption cutanée ⁴	23	<1	43	<1
Sécheresse cutanée	11	0	10	0
Affections vasculaires				
Hypertension ⁵	39	16	8	3
1. Un sujet réparti au hasard pour recevoir l'évérolimus a reçu le cabozantinib. 2. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , Version 4.0 3. Comprend les termes préférentiels douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse 4. Comprend les termes préférentiels rash, rash érythémateux, rash folliculaire, rash maculeux, rash papuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, rash génital, rash cutané transitoire des jambes, rash du scrotum et du pénis, rash maculopapuleux, rash prurigineux, dermatite de contact, dermatite acnéiforme 5. Comprend les termes préférentiels hypertension, pression artérielle augmentée, crise hypertensive, variation de la pression artérielle				

Les effets indésirables de grade 3 et 4 qui sont survenus à un taux plus élevé chez les patients traités par CABOMETYX que chez les patients recevant l'évérolimus (et qui ne sont pas inclus aux tableaux 3 et 8) étaient l'hypokaliémie, la hausse du taux de lipase, l'épanchement pleural, l'embolie pulmonaire, l'hypocalcémie, la hausse du taux sanguin de bilirubine et la syncope.

Étude CABOSUN (A031203) : Adultes atteints d'un adénocarcinome rénal avancé n'ayant jamais été traités dont la maladie est associée à un risque pronostique intermédiaire ou

mauvais

L'innocuité de CABOMETYX a été évaluée dans une étude multicentrique ouverte de phase II, à répartition aléatoire (1:1) et contrôlée par un agent de comparaison actif (A031203) au cours de laquelle 79 patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ont reçu 60 mg de CABOMETYX et 78 patients ont reçu 50 mg de sunitinib administrés une fois par jour (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de repos) jusqu'à l'évolution de la maladie ou la survenue d'un effet toxique inacceptable. La durée médiane du traitement a été de 6,5 mois (plage de 0,2 à 28,7) chez les patients recevant CABOMETYX et de 3,1 mois (plage de 0,2 à 25,5) chez les patients recevant le sunitinib.

L'interruption du traitement par CABOMETYX était permise, à la discrétion du chercheur. Si le traitement par CABOMETYX était suspendu en raison d'effets indésirables durant plus de 6 semaines, il devait alors être abandonné.

Lors d'une étude réalisée auprès de patients atteints d'un adénocarcinome rénal n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement antérieur (CABOSUN), des modifications de la dose (réduction de la dose ou interruption du traitement) ont été signalées chez 81 % des sujets du groupe CABOMETYX et chez 76 % des sujets du groupe sunitinib. L'exposition à CABOMETYX a été plus longue que l'exposition au sunitinib (médiane : 6,5 vs 3,1 mois). Les réductions de la dose (chez 46 % des sujets sous CABOMETYX vs 35 % des sujets sous sunitinib) et l'interruption du traitement (73 % vs 71 %) ont été fréquentes dans les deux groupes, ce qui témoigne de l'efficacité de la prise en charge des effets indésirables par la modification de la dose.

En tout, 21 % des sujets sous CABOMETYX et 22 % des sujets sous sunitinib ont vu leur traitement interrompu en raison d'effets indésirables.

Tableau 4 : Effets indésirables s'étant manifestés lors de l'étude CABOSUN (A031203) chez ≥ 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement

	CABOMETYX n = 78 (%)		Sunitinib n =72 (%)	
	Tous les grades	Grade 3-4	Tous les grades	Grade 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	33	1	46	3
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie	23	0	6	0

	CABOMETYX n = 78 (%)		Sunitinib n =72 (%)	
	Tous les grades	Grade 3-4	Tous les grades	Grade 3-4
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	73	10	54	11
Stomatite	37	5	29	6
Nausée	32	3	39	4
Dyspepsie	27	0	17	0
Vomissements	23	1	22	3
Sécheresse buccale	19	0	13	0
Constipation	18	1	15	0
Douleur abdominale	13	0	11	4
Douleur buccale	10	0	8	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue	64	6	68	17
Douleur	13	5	6	0
Investigations				
Hausse du taux d'AST	60	3	31	3
Hausse du taux d'ALT	55	5	28	0
Diminution du nombre de plaquettes	38	1	61	11
Perte de poids	32	4	17	0
Augmentation du taux sanguin de créatinine	24	3	21	3
Hypophosphatémie	23	9	17	7
Hypomagnésémie	22	3	11	0
Hyperglycémie	21	0	15	6
Hypoalbuminémie	19	0	17	0
Hypocalcémie	18	3	15	0
Hypokaliémie	15	1	7	0
Diminution du nombre de neutrophiles	15	0	35	4
Hyponatrémie	14	9	22	8
Augmentation du taux sanguin de bilirubine	14	0	7	1
Diminution du nombre de lymphocytes	13	1	18	6
Augmentation du taux de phosphatase alcaline	13	0	13	1
Diminution du nombre de globules blancs	12	0	35	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	47	5	32	1
Déshydratation	12	4	10	1
Œdème périphérique	8	0	14	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	10	4	6	0
Douleur dans les extrémités	10	3	10	0
Arthralgie	10	1	7	0
Faiblesse musculaire	4	0	17	1

	CABOMETYX n = 78 (%)		Sunitinib n =72 (%)	
	Tous les grades	Grade 3-4	Tous les grades	Grade 3-4
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	41	0	29	0
Étourdissements	22	1	22	0
Céphalées	12	1	17	1
Insomnie	10	0	8	0
Neuropathie sensorielle périphérique	10	1	6	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie.	6	3	14	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	22	1	1	0
Dyspnée	17	1	19	6
Toux	12	0	7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmoplantaire	42	8	33	4
Sécheresse de la peau	19	0	8	0
Alopécie	18	0	3	0
Éruption maculopapuleuse	15	0	13	3
Dermatite acnéiforme	15	0	3	0
Affections vasculaires				
Hypertension	67	28	44	21
Embolie	12	8	1	0
Hypotension	10	5	4	1
Épistaxis	10	0	4	0

Étude CHECKMATE-9ER (CA2099ER) : patients adultes atteints d'un adénocarcinome rénal n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement antérieur à qui on a administré CABOMETYX en association avec le nivolumab

L'innocuité de CABOMETYX en association avec le nivolumab a été évaluée dans le cadre de CHECKMATE-9ER, une étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire, menée chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique non traité auparavant. Les patients ont reçu soit CABOMETYX à 40 mg par voie orale une fois par jour et le nivolumab à 240 mg en perfusion de 30 minutes toutes les 2 semaines (n = 320), soit le sunitinib à 50 mg par jour par voie orale pendant une période de 4 semaines suivie de 2 semaines d'arrêt (n = 320) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Pour atténuer les effets indésirables, le traitement par CABOMETYX et/ou le nivolumab était interrompu et, à la reprise du traitement par CABOMETYX, la dose pouvait être réduite à 20 mg par jour ou à 20 mg tous les 2 jours. La durée médiane du traitement a été de 14,3 mois dans le groupe CABOMETYX-nivolumab et de 9,23 mois dans le groupe sunitinib. Au cours de cette étude, 82,2 % des patients du groupe CABOMETYX-nivolumab ont été exposés au traitement pendant plus de 6 mois et 60,3 %, pendant plus de 1 an. Chez les patients traités par CABOMETYX et le nivolumab, la fréquence des hausses de grades 3 et 4 des taux d'ALT (9,8 %) et d'AST (7,9 %) était plus élevée que chez les patients recevant CABOMETYX en monothérapie. Chez les patients présentant une hausse du taux d'ALT ou d'AST de grade 2 ou plus (n = 83), le délai médian avant l'apparition de la manifestation était de 2,3 mois (plage de 2,0 à

88,3 semaines); 28 % de ces patients ont reçu des corticostéroïdes à action générale pour une durée médiane de 1,7 semaine (plage de 0,9 à 52,3 semaines); et chez 89 % d'entre eux, la manifestation a régressé à un grade 0 ou 1 en un temps médian de 2,1 semaines (plage de 0,4 à 83,6 semaines et plus). Parmi les 44 patients ayant présenté une hausse du taux d'ALT ou d'AST de grade 2 ou plus qui ont repris le traitement soit par CABOMETYX (n = 9) ou par le nivolumab (n = 11) en monothérapie soit par les deux médicaments (n = 24), 2 patients recevant CABOMETYX, 2 patients recevant le nivolumab et 7 patients recevant CABOMETYX et le nivolumab ont présenté une nouvelle hausse du taux d'ALT ou d'AST de grade 2 ou plus.

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX et le nivolumab, 20 % ont cessé définitivement de prendre l'un des agents ou les deux en raison d'effets indésirables : 8 % ont cessé de prendre CABOMETYX seulement, 7 % le nivolumab seulement et 6 % les deux médicaments parce qu'ils causaient les mêmes effets indésirables simultanément.

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome rénal traités par CABOMETYX et le nivolumab, 83 %, ont eu des effets indésirables entraînant une interruption de l'administration ou une réduction de la dose de CABOMETYX, du nivolumab ou des deux : 46 % CABOMETYX seulement, 3 % le nivolumab seulement et 21 % les deux médicaments parce qu'ils causaient les mêmes effets indésirables simultanément (seule la diarrhée est survenue chez ≥ 5 % des patients), et 6 % les deux médicaments de façon séquentielle. Aucune réduction de la dose de nivolumab n'était permise. Des réductions de la dose dues à un effet indésirable ont été effectuées chez 56 % des sujets prenant CABOMETYX, et le délai médian avant la première réduction de dose motivée par un effet indésirable a été de 98 jours.

Tableau 5 : Effets indésirables survenus pendant le traitement, toutes causes confondues, ayant été signalés chez ≥ 10 % des patients lors de l'étude CA2099ER

Classe de système-organe Terme privilégié	CABOMETYX + nivolumab (n = 320)		Sunitinib (n = 320)	
	Tous les grades	Grades 3-4	Tous les grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients			
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	15	2	25	4
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^a	34	0	30	0
Hyperthyroïdie	10	1	3	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	64	7	47	4
Stomatite ^b	37	3	46	4
Nausée	27	1	31	0
Douleur abdominale ^c	22	2	15	0
Vomissements	17	2	21	0
Dyspepsie ^d	15	0	22	0
Constipation	12	1	13	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^e	51	8	50	8
Pyrexie	12	1	9	1
Œdème	12	0	10	0
Infections et infestations				

Classe de système-organe Terme privilégié	CABOMETYX + nivolumab (n = 320)		Sunitinib (n = 320)	
	Tous les grades	Grades 3-4	Tous les grades	Grades 3-4
	Pourcentage (%) de patients			
Infection des voies respiratoires supérieures	20	0	8	0
Investigations Perte de poids	11	1	3	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition Diminution de l'appétit	28	2	20	1
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif Douleur musculosquelettique ^f Arthralgie Spasmes musculaires	33 18 12	4 0 0	29 9 2	3 0 0
Affections du système nerveux Dysgueusie	24	0	22	0
Céphalées Étourdissements	16 13	0 1	12 6	1 0
Affections du rein et des voies urinaires Protéinurie	10	3	8	2
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Toux Dysphonie Dyspnée	20 17 11	0 0 0	17 3 9	0 0 2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire Éruption cutanée ^g Prurit	40 36 19	8 3 0	41 14 4	8 0 0
Affections vasculaires Hypertension ^h	36	13	39	14

a Le terme « hypothyroïdie » comprend l'hypothyroïdie primaire.

b Le terme « stomatite » est un composite qui comprend l'inflammation des muqueuses, l'ulcère aphteux et l'ulcération buccale.

c Le terme « douleur abdominale » comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale basse et la douleur abdominale haute.

d Le terme « dyspepsie » comprend le reflux gastro-œsophagien.

e Le terme « fatigue » comprend l'asthénie.

f Le terme « douleur musculosquelettique » est un composite qui comprend la dorsalgie, la douleur dans les os, la douleur musculosquelettique du thorax, la gêne musculosquelettique, la myalgie, la douleur au cou, la douleur aux membres et la douleur rachidienne.

g Le terme « éruption cutanée » est un composite qui comprend la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermite bulleuse, le rash exfoliatif, le rash érythémateux, le rash folliculaire, le rash maculaire, le rash maculopapuleux, le rash papuleux et le rash prurigineux.

h Le terme « hypertension » comprend la pression artérielle augmentée et la pression artérielle systolique augmentée.

Étude CELESTIAL (XL184-309) : Adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire ayant déjà été traités par le sorafénib

L'innocuité de CABOMETYX a été évaluée dans le cadre d'une étude menée à double insu, à répartition aléatoire (2:1) et contrôlée par placebo au cours de laquelle 704 sujets atteints d'un carcinome hépatocellulaire ayant déjà été traités par le sorafénib ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 60 mg de CABOMETYX une fois par jour (n = 467) ou un placebo apparié (n = 237). La durée médiane du traitement a été de 3,8 mois (plage de 0,1 à 37,3) chez les patients recevant CABOMETYX et de 2,0 mois (plage de 0,0 à 27,2) chez les patients recevant le placebo. Des effets indésirables (EI) ont motivé une modification de la dose chez 88 % des patients sous CABOMETYX et chez 39 % des patients sous placebo. La médiane de la dose quotidienne moyenne chez les patients sous CABOMETYX s'établissait à 36 mg.

Des EI ont motivé l'arrêt du traitement plus souvent dans le groupe CABOMETYX (21 %) que dans le groupe placebo (5 %), y compris des EI liés au traitement à l'étude (16 % vs 3 %). Le taux global d'EI de grade ≥ 3 était plus élevé dans le groupe CABOMETYX que dans le groupe placebo (68 % vs 36 %), tout comme le taux d'EI graves (50 % vs 37 %). Des EI de grade 5 considérés comme étant liés au traitement sont survenus chez 6 patients traités par CABOMETYX (fistule œsophagobronchique, insuffisance hépatique, syndrome hépatorénal, thrombose de la veine porte, hémorragie gastro-intestinale haute, embolie pulmonaire) et chez 1 patient du groupe placebo (insuffisance hépatique).

Lors de l'étude clinique pivot menée auprès de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire ayant déjà été traités, la dose a dû être réduite et le traitement a dû être interrompu chez 62 % et 84 % des patients recevant CABOMETYX, respectivement. La dose a dû être diminuée deux fois chez 33 % des patients. Le délai médian avant la première réduction de la dose s'est établi à 38 jours, et avant la première interruption du traitement à 28 jours. Il convient de surveiller de plus près les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Tableau 6 : Effets indésirables s'étant manifestés lors de l'étude CELESTIAL (XL184-309) chez ≥ 10 % des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire

	CABOMETYX n = 467 (%)		Placebo n = 237 (%)	
	Tous les grades	Grade 3-4	Tous les grades	Grade 3-4
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	54	10	19	2
Nausée	31	2	18	2
Vomissements	26	0	12	3
Constipation	19	0	19	0
Douleur abdominale	18	2	25	4
Stomatite	13	2	2	0
Douleur abdominale haute	13	1	13	0
Dyspepsie	10	0	3	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	45	10	30	4
Asthénie	22	7	8	2
Inflammation mucoale	14	2	2	0
Pyrexie	14	0	10	0
Affections hépatobiliaires				
Ascite	12	4	13	5

Investigations				
Hausse du taux d'AST	22	12	11	7
Hausse du taux d'ALT	17	5	6	2
Perte de poids	17	1	6	0
Hypoalbuminémie	12	0	5	0
Thrombopénie	11	3	0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	48	6	18	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	10	1	10	0
Affections du système nerveux				
Œdème périphérique	13	1	14	1
Dysgueusie	12	0	2	0
Céphalées	11	0	7	0
Insomnie	10	0	7	0
Étourdissements	10	0	6	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dysphonie	19	1	2	0
Toux	13	0	11	0
Dyspnée	12	3	10	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmoplantaire	46	17	5	0
Éruption cutanée	12	0	6	0
Affections vasculaires				
Hypertension	29	16	6	2

Étude COSMIC-311 (XL184-311) : Adultes et adolescents atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde dont la maladie a progressé après un traitement antérieur et qui sont réfractaires au traitement par l'iode radioactif

L'innocuité de CABOMETYX a été évaluée dans le cadre d'une étude menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo au cours de laquelle 258 patients atteints d'un cancer différencié de la thyroïde à un stade avancé ont été répartis aléatoirement pour recevoir CABOMETYX à 60 mg par voie orale une fois par jour (n = 170) ou un placebo (n = 88) jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable. Au moment de l'analyse de l'ensemble de la population en intention de traiter, la durée médiane du traitement était de 6,0 mois (plage de 0,2 à 18,8) chez les patients sous CABOMETYX et de 2,6 mois (plage de 0,2 à 15,2) chez les patients sous placebo. Au total, 40 sujets affectés aléatoirement au groupe placebo sont passés au groupe CABOMETYX. L'âge médian des sujets était de 65 ans (plage de 31 à 85 ans); 53 % étaient des femmes, 70 % étaient de race blanche et 64 % avaient déjà été traités par le lenvatinib.

La médiane de la dose quotidienne moyenne chez les patients sous CABOMETYX s'établissait à 39 mg. La dose a été réduite chez 67 % des patients sous CABOMETYX et chez 3,4 % de ceux sous placebo; la dose a dû être réduite à 20 mg par jour chez 33 % des patients. Le traitement a été interrompu chez 71 % des patients sous CABOMETYX et chez 27 % de ceux sous placebo. Des effets indésirables ayant mené à l'arrêt définitif du traitement par CABOMETYX sont survenus chez 9 % des patients. Les effets indésirables ayant le plus souvent entraîné une réduction de la dose de CABOMETYX étaient les suivants : EPP, diarrhée, fatigue, protéinurie et diminution de l'appétit.

Tableau 7 : Effets indésirables toutes causes confondues s'étant manifestés lors de l'étude COSMIC-311 (XL184-311) chez ≥ 10 % des patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde

	CABOMETYX n = 170 (%)		Placebo n = 88 (%)	
	Tous les grades	Grade 3-4	Tous les grades	Grade 3-4
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	12	2	11	1
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	62	8	3	0
Nausée	28	2	2	0
Stomatite	18	4	2	0
Vomissements	18	2	8	0
Constipation	12	0	7	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	29	9	8	0
Asthénie	17	2	14	0
Inflammation muqueuse	17	2	0	0
Investigations				
Hausse du taux d'ALT	25	1	2	1
Hausse du taux d'AST	25	0	2	0
<u>Hypocalcémie</u>	25	8	3	2
Poids diminué	22	2	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	31	3	13	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	11	1	8	0
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	12	0	0	0
Céphalées	11	1	5	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Protéinurie	16	2	2	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée	14	2	18	3
Dysphonie	12	0	0	0
Toux	9	0	19	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Érythrodysesthésie palmoplantaire	47	10	1	0
Affections vasculaires				
Hypertension	32	12	3	2
Hémorragie*	12	2	9	0

Seules les manifestations survenues durant la période d'évaluation de l'innocuité dans chacun des groupes de traitement sont présentées (les données sur les patients qui sont passés du placebo au CABOMETYX recueillies après la date de la permutation ne sont pas prises en compte).

* Comprend toutes les manifestations hémorragiques, principalement les suivantes : hématurie, épistaxis, hémoptysie et pétéchies.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 2 %) sur CABOMETYX

Affections cardiaques : infarctus du myocarde aigu
Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène
Affections gastro-intestinales : pancréatite, perforation gastro-intestinale, fistule, glossodynie
Affections hépatobiliaires : hépatite cholestatique
Infections et infestations : abcès
Affections musculosquelettiques : ostéonécrose de la mâchoire
Affections du système nerveux : convulsion, accident cérébrovasculaire, SEPR, neuropathie périphérique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : complications de plaie
Affections vasculaires : crise hypertensive, thrombose veineuse, thrombose artérielle

EISPT peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 10 %) sur CABOMETYX en association avec le nivolumab^a

Affections hématologiques et du système lymphatique : éosinophilie
Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, tachycardie, myocardite
Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène
Affections endocriniennes : hypophysite, thyroïdite
Affections oculaires : sécheresse oculaire, uvéite, trouble de la vision
Affections gastro-intestinales : gastrite, glossodynie, hémorroïdes
Affections hépatobiliaires : hépatite
Affections du système immunitaire : hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique), réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion
Infections et infestations : pneumonie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthrite, myopathie
Affections du système nerveux : encéphalite auto-immune, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique
Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë, néphrite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : érythème, couleur des cheveux modifiée, psoriasis, urticaire
Affections vasculaires : thrombose^b

^a Les EISPT signalés ailleurs sont exclus.

^b Le terme « thrombose » est un composite qui comprend la thrombose de la veine porte, la thrombose de la veine pulmonaire, la thrombose pulmonaire, la thrombose aortique, la thrombose artérielle, la thrombose veineuse profonde, la thrombose veineuse pelvienne, la thrombose de la veine cave, la thrombose veineuse et la thrombose veineuse d'un membre.

8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Tableau 8 : Anomalies biologiques survenues chez ≥ 25 % des patients atteints d'un adénocarcinome rénal qui ont reçu CABOMETYX (étude METEOR)

Anomalie biologique	CABOMETYX n = 331 (%)		Évérolimus n = 332 (%)	
	Tous les grades	Grades 3-4	Tous les grades	Grades 3-4
Chimie				
AST augmentée	74	3	40	< 1
ALT augmentée	68	3	32	< 1
Créatinine élevée	58	< 1	71	0
Triglycérides élevés	53	4	73	13
Hypophosphatémie	48	8	36	5
Hyperglycémie	37	2	59	8
Hypoalbuminémie	36	2	28	< 1
PAL augmentée	35	2	29	1
Hypomagnésémie	31	7	4	< 1
Hyponatrémie	30	8	26	6
GGT augmentée	27	5	43	9
Hématologie				
Globules blancs diminués	35	< 1	31	< 1
Numération absolue des neutrophiles diminuée	31	2	17	< 1
Hémoglobine diminuée	31	4	71	17
Lymphocytes diminués	25	7	39	12
Plaquettes diminuées	25	< 1	27	< 1
PAL : phosphatase alcaline; ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; GGT : gamma-glutamyl-transférase. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0				

Tableau 9 : Anomalies biologiques survenues chez ≥ 15 % des patients qui ont reçu CABOMETYX en association avec le nivolumab (étude CHECKMATE-9ER)

	Pourcentage de patients chez qui les résultats aux épreuves se sont aggravés par rapport aux valeurs initiales ^a			
Anomalie biologique	CABOMETYX plus nivolumab		Sunitinib	
	Grades 1-4	Grades 3-4	Grades 1-4	Grades 3-4
Chimie				
Hausse du taux d'ALT	79	10	39	4
Hausse du taux d'AST	77	8	57	3
Hypophosphatémie	68	21	48	7
Hypocalcémie	55	2	24	1
Hypomagnésémie	50	2	29	0
Hyponatrémie	44	12	37	12
Hyperglycémie	44	4	44	2
Phosphatase alcaline augmentée	41	3	37	2
Lipase augmentée	41	14	38	13
Amylase augmentée	41	10	28	6
Créatinine augmentée	38	1	43	1
Hyperkaliémie	36	5	27	1
Hypoglycémie	26	1	14	0

Hypokaliémie	19	3	12	2
Bilirubine totale augmentée	17	1	22	1
Hématologie				
Lymphopénie	42	7	45	10
Thrombopénie	41	0	70	10
Hémoglobine diminuée	37	3	61	5
Leucopénie	37	0	66	5
Neutropénie	35	3	67	12

^a La fréquence de chaque anomalie est basée sur le nombre de patients pour qui le paramètre avait été mesuré au début de l'étude et au moins une fois pendant l'étude : groupe CABOMETYX-nivolumab (plage de 170 à 317 patients); groupe sunitinib (plage de 173 à 311 patients).

Chez les patients atteints d'un carcinome hépatobiliaire, les anomalies biologiques (de tout grade) observées le plus souvent en cours de traitement (chez ≥ 25 % des patients) dans le groupe CABOMETYX étaient les suivantes : LDH augmentée, ALT augmentée, AST augmentée, albumine diminuée, glucose augmenté, PAL augmentée, sodium diminué, bilirubine totale augmentée, GGT augmentée, phosphate diminué, plaquettes diminuées, globules blancs diminués, numération absolue des neutrophiles diminuée, lymphocytes diminués, hémoglobine diminuée et hémoglobine augmentée.

Chez les patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde, l'analyse principale n'a révélé, dans le groupe CABOMETYX, aucune autre anomalie biologique d'importance (≥ 25 %) survenue en cours de traitement que celles qui avaient déjà été signalées chez d'autres patients traités par CABOMETYX.

8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : vascularite cutanée

Affections vasculaires : Des cas de dissection artérielle et d'anévrisme artériel (y compris de rupture d'anévrisme) ont été associés à l'emploi d'ITK ciblant le VEGFR, y compris CABOMETYX.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

CABOMETYX (cabozantinib) est un substrat de la CYP3A4, ainsi qu'un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (P-gp), une pompe à efflux multimédicament. Par conséquent, les produits qui ont un effet sur la CYP3A4 et/ou la P-gp peuvent modifier l'absorption et l'élimination subséquente du cabozantinib.

In vitro, le cabozantinib est un inhibiteur compétitif de la CYP3A4 et un inhibiteur mixte de la CYP2D6.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles dues à l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 10 : Interactions médicamenteuses établies ou possibles

CABOMETYX	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP3A4	EC	L'administration de kétoconazole, inhibiteur puissant de la CYP3A4, à raison de 400 mg par jour pendant 27 jours à des volontaires en bonne santé a diminué (de 29 %) la clairance du cabozantinib et a augmenté de 38 % l'exposition plasmatique à une dose unique de cabozantinib (aire sous la courbe [ASC]).	L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (p. ex., ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine, jus de pamplemousse) et de cabozantinib doit être envisagée avec prudence. Une hausse de l'exposition à CABOMETYX peut accroître
Inducteurs de la CYP3A4	EC	L'administration de rifampicine, inducteur puissant de la CYP3A4, à raison de 600 mg par jour pendant 31 jours à des volontaires en bonne santé a augmenté (par un facteur de 4,3) la clairance du cabozantinib et a diminué de 77 % l'exposition plasmatique à une dose unique de cabozantinib (ASC).	L'administration concomitante et sur une longue période d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [<i>Hypericum perforatum</i>]) et de cabozantinib doit être évitée
Agents modulateurs du pH gastrique	EC	L'administration concomitante d'esoméprazole, inhibiteur de la pompe à protons (IPP), à raison de 40 mg par jour pendant 6 jours et d'une dose unique de 100 mg de cabozantinib à des volontaires en bonne santé n'a entraîné aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition plasmatique au cabozantinib (ASC).	Aucun ajustement de la dose n'est indiqué lorsque des agents modulateurs du pH gastrique (c.-à-d., IPP, antagonistes des récepteurs H ₂ et antiacides) sont administrés en concomitance avec le cabozantinib.
Inhibiteurs de la MRP2	EC	Les données <i>in vitro</i> montrent que le cabozantinib est un substrat de la MRP2.	L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques
Chélateurs des sels biliaires	T	Les chélateurs des sels biliaires, comme la cholestyramine et le cholestagel, peuvent interagir avec le cabozantinib et en modifier l'absorption (ou la réabsorption), ce qui pourrait diminuer l'exposition.	La portée clinique de ces possibles interactions n'est pas connue.

CABOMETYX	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Stéroïdes contraceptifs	T	L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs n'a pas été étudié.	Étant donné que la constance de l'effet contraceptif ne peut être garantie, l'utilisation d'une méthode contraceptive additionnelle, comme une
Warfarine	T	En raison du taux de liaison élevé du cabozantinib aux protéines plasmatiques, une interaction par déplacement protéique avec la warfarine est possible.	Les valeurs du rapport international normalisé (RIN) doivent être surveillées.
Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)	EC	Le cabozantinib s'est révélé un inhibiteur ($CI_{50} = 7,0 \mu M$), mais pas un substrat, du transporteur P-gp dans un système de dosage bidirectionnel faisant appel aux cellules MDCK-MDR1.	Il est possible que le cabozantinib puisse augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp administrés en concomitance.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Médicaments allongeant l'intervalle QTc

L'administration concomitante de CABOMETYX et de médicaments qui allongent l'intervalle QTc doit être évitée dans la mesure du possible (voir [Appareil cardiovasculaire](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [Électrophysiologie cardiaque](#)). Les médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT et/ou à une torsade de pointes sont mentionnés dans la liste non exhaustive qui suit. Les classes chimiques et pharmacologiques sont mentionnées si certains médicaments de la classe, mais pas nécessairement tous, ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et/ou à une torsade de pointes : antiarythmiques de classe IA; antiarythmiques de classe III; antiarythmiques de classe IC; antipsychotiques; antidépresseurs; opiacés; antibiotiques macrolides et analogues; antibiotiques quinolones; pentamidine; antipaludiques; azoles antifongiques; dompéridone; antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃; inhibiteurs de la tyrosine kinase; trioxys de diarsenic; inhibiteurs de l'histone-désacétylase; agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques.

Médicaments abaissant la fréquence cardiaque et/ou allongeant l'intervalle PR

CABOMETYX entraîne une baisse de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR (voir [Appareil cardiovasculaire](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [Électrophysiologie cardiaque](#)). Il faut faire preuve de prudence lorsque CABOMETYX est administré concomitamment avec d'autres médicaments qui abaissent la fréquence cardiaque et/ou qui allongent l'intervalle PR, ce qui inclut, sans s'y limiter, les antiarythmiques, les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la cholinestérase, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les agonistes des récepteurs alpha₂-adrénergiques et les inhibiteurs du courant I_f.

Médicaments influant sur l'équilibre électrolytique

Il faut faire preuve de prudence lorsque CABOMETYX est administré conjointement avec des médicaments pouvant abaisser les taux d'électrolytes. Les médicaments pouvant abaisser les taux d'électrolytes incluent, sans s'y limiter, les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les

diurétiques apparentés; les laxatifs et les lavements; l'amphotéricine B; les corticostéroïdes à haute dose et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Ces listes de médicaments ayant le potentiel d'interagir avec CABOMETYX ne sont pas exhaustives. Il faut consulter des sources d'information à jour afin de se renseigner sur les médicaments récemment homologués qui allongent l'intervalle QT/QTc, qui abaissent la fréquence cardiaque et/ou qui allongent l'intervalle PR ou qui diminuent les taux d'électrolytes, de même que sur la découverte récente de tels effets exercés par des médicaments plus anciens.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe de multiples récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) contribuant à la croissance tumorale et à l'angiogenèse, au remodelage osseux pathologique, à la pharmacorésistance et à l'évolution métastatique du cancer. Le cabozantinib a un mode d'action particulier à l'égard des principales cibles d'inhibition du MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire), des récepteurs du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et des récepteurs du GAS6 (AXL), qui interviennent dans la progression tumorale et la résistance au traitement de l'adénocarcinome rénal. De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, en ciblant notamment les récepteurs suivants : RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT (récepteur du facteur de croissance des cellules souches), TRKB, FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase-3*) et TIE-2. Le cabozantinib en association avec des traitements immuno-oncologiques a démontré une meilleure activité antitumorale dans des modèles tumoraux chez des souris génétiquement modifiées ou syngéniques, en favorisant la création d'un micro-environnement tumoral immunopermisif par la diminution du nombre de macrophages et de cellules myéloïdes suppressives infiltrant la tumeur.

10.2 Pharmacodynamie

Le cabozantinib a entraîné une inhibition de la croissance tumorale, une régression tumorale ou une inhibition des métastases, tous des effets liés à la dose, dans un large éventail de modèles tumoraux précliniques.

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude clinique contrôlée par placebo menée auprès de patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde et ayant reçu une capsule de 138 mg de cabozantinib une fois par jour (n = 214) ou un placebo (n = 109), une série de tracés d'ECG a été recueillie le jour 1 et pendant que le traitement par le cabozantinib était à l'état d'équilibre, le jour 29. Durant la période d'état d'équilibre, on a observé un allongement des intervalles QTcF et PR et une baisse de la fréquence cardiaque. Un allongement de 10 à 15 ms, par rapport à la valeur initiale, de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) a été observé au jour 29 (mais pas au jour 1). La différence maximale entre le cabozantinib et le placebo de la variation moyenne des valeurs entre le début de l'étude et le jour 29 du traitement était de 10,9 ms (IC à 90 % : 8,0-13,9) pour l'intervalle QTcF, de 6,2 ms (IC à 90 % : 3,4-9,0) pour l'intervalle PR et de -6,7 battements par minute (IC à 90 % : de -8,6 à -4,7) pour la fréquence cardiaque. Aucun sujet traité par le cabozantinib dans le cadre de cette étude, ou dans l'étude portant sur le traitement de l'adénocarcinome rénal par le cabozantinib (à une dose de 60 mg) n'a présenté un QTcF de plus de 500 ms.

La C_{max} moyenne (1510 ng/mL) de cabozantinib, atteinte au jour 29 dans cette étude menée auprès de patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde et recevant une capsule de 138 mg une fois par jour, était comparable à la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre (1230 ng/mL)

enregistrée chez des patients atteints d'adénocarcinome rénal et recevant un comprimé à 60 mg par jour.

10.3 Pharmacocinétique

Lors d'une étude de pharmacocinétique de phase I à dose unique portant sur les comprimés de cabozantinib, la progression de l'exposition au médicament dans les trois groupes de traitement (20, 40 et 60 mg) était linéaire (tableau 11). De plus, aucune différence sur le plan de la pharmacocinétique du cabozantinib n'a été signalée, que le cabozantinib à 40 mg une fois par jour soit administré avec le nivolumab à 240 mg toutes les 2 semaines ou avec le nivolumab à 480 mg toutes les 4 semaines.

Tableau 11 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du cabozantinib à 20, 40 et 60 mg

	Groupe de traitement		
	1	2	3
Paramètres pharmacocinétiques	Comprimé à 20 mg ^a	Comprimé à 40 mg ^b	Comprimé à 60 mg ^c
	Moyenne ± écart type (CV en %) ^d	Moyenne ± écart type (CV en %) ^e	Moyenne ± écart type (CV en %) ^f
C_{max} (ng/mL)	117 ± 84,6 (72)	239 ± 134 (56)	343 ± 141 (41)
T_{max} (h)^g	3,00 (1,00, 120)	3,00 (2,00, 48,0)	4,00 (2,00, 8,00)
ASC_{0-t} (ng*h/mL)	9290 ± 4630 (50)	19 800 ± 8270 (42)	29 800 ± 11 400 (38)
ASC_{0-inf} (ng*h/mL)	10 400 ± 5030 (48)	21 100 ± 8880 (42)	32 100 ± 12 400 (39)
t_{1/2} (h)	131 ± 33,2 (25)	122 ± 27,4 (22)	111 ± 19,6 (18)
Cl/F (L/h)	3,39 ± 4,96 (146)	2,34 ± 1,21 (52)	2,35 ± 1,56 (67)
V_z/F (L)	626 ± 891 (143)	405 ± 207 (51)	363 ± 219 (60)

ASC_{0-inf} : aire sous la courbe de la concentration du temps zéro à l'infini; ASC_{0-t} : aire sous la courbe de la concentration du temps zéro au temps t; Cl/F, clairance de la dose orale; C_{max} : concentration maximale; CV : coefficient de variation; t_{1/2} : demi-vie d'élimination; T_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; V_z/F : volume de distribution apparent.

^a Groupe de traitement 1 : cabozantinib à 20 mg (équivalent de base libre) en comprimé (1 comprimé à 20 mg).

^b Groupe de traitement 2 : cabozantinib à 40 mg (équivalent de base libre) en comprimé (1 comprimé à 40 mg).

^c Groupe de traitement 3 : cabozantinib à 60 mg (équivalent de base libre) en comprimé (1 comprimé à 60 mg).

^d n = 21, sauf pour l'ASC_{0-inf}, le t_{1/2}, la Cl/F et le V_z/F où n = 19.

^e n = 21.

^f n = 21, sauf pour l'ASC_{0-inf}, le t_{1/2}, la Cl/F et le V_z/F où n = 20.

^g Pour le T_{max}, les valeurs indiquées correspondent à la médiane (minimum, maximum).

Absorption : Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes de 3 à 4 heures après l'administration par voie orale du cabozantinib. Les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps montrent un second pic d'absorption environ 24 heures après la prise du médicament, ce qui semble indiquer une possible recirculation entéro-hépatique du cabozantinib.

L'administration quotidienne répétée de cabozantinib à raison de 140 mg pendant 19 jours s'est soldée par une accumulation moyenne (selon l'ASC) de cabozantinib correspondant à environ 4 à 5 fois celle observée après l'administration d'une seule dose; l'état d'équilibre est atteint vers le 15^e jour.

Un repas riche en matières grasses a augmenté les valeurs de la concentration maximale (C_{max}) et de l'ASC (de 41 % et de 57 %, respectivement) comparativement aux valeurs mesurées à jeun chez des volontaires en bonne santé auxquels une seule dose de 140 mg de cabozantinib avait été administrée par voie orale. Il n'existe aucune donnée sur l'effet précis des aliments ingérés 1 heure après l'administration de cabozantinib.

Distribution : Le cabozantinib se lie fortement *in vitro* aux protéines dans le plasma humain

(≥ 99,7 %). Sur la base du modèle pharmacocinétique de population, le volume de distribution pendant la phase terminale (V_z) est d'environ 319 L (erreur type : ± 2,7 %). La liaison aux protéines n'a pas été modifiée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée.

Métabolisme : Le cabozantinib a été métabolisé *in vivo*. Quatre métabolites étaient présents dans le plasma à des expositions (ASC) supérieures à 10 % de celle du produit parent : XL184-N-oxyde, produit de clivage d'amide XL184, sulfate monohydroxylé XL184 et sulfate 6- déméthyl, produit de clivage d'amide. Deux métabolites non conjugués (XL184-N-oxyde et produit de clivage d'amide XL184), qui possèdent moins de 1 % de la puissance cible d'inhibition de la kinase du cabozantinib parent, représentent chacun moins de 10 % de l'exposition plasmatique totale liée au médicament.

Le cabozantinib est un substrat pour le métabolisme de la CYP3A4 *in vitro*, puisqu'un anticorps neutralisant la CYP3A4 a inhibé à plus de 80 % la formation du métabolite XL184-N-oxyde dans une incubation de microsomes hépatiques humains catalysée par la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH). Par contre, les anticorps neutralisants la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C19, la CYP2D6 et la CYP2E1 n'ont eu aucun effet sur la formation des métabolites du cabozantinib, contrairement à un anticorps neutralisant la CYP2C9, qui a eu un effet minime (c.-à-d. une réduction inférieure à 20 %).

Élimination : Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur les données relatives au cabozantinib colligées après l'administration orale de doses de 60 mg, de 40 mg et de 20 mg à 318 patients atteints d'un adénocarcinome rénal et à 63 volontaires en bonne santé, la demi-vie plasmatique terminale du cabozantinib a été d'environ 99 heures. La clairance moyenne (CL/F) à l'état d'équilibre a été estimée à 2,2 L/h. Au cours d'une période de collecte de 48 jours ayant suivi l'administration d'une dose unique de ^{14}C -cabozantinib à des volontaires en bonne santé, une proportion d'environ 81 % de la dose totale radiomarkée a été retrouvée dans les fèces (54 %) et dans les urines (27 %).

Populations particulières et états pathologiques

Les caractéristiques suivantes des patients n'ont entraîné aucune différence pertinente sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique du cabozantinib : âge (32-86 ans), sexe, race (blancs et non blancs) et insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m² selon l'équation MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]). La pharmacocinétique du cabozantinib est inconnue chez les patients atteints d'insuffisance rénale plus grave que modérée (DFGe inférieur à 29 mL/min/1,73 m²) selon l'estimation obtenue par l'équation MDRD ou d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse.

Enfants : La pharmacocinétique du cabozantinib n'a pas été étudiée chez les enfants.

Origine ethnique : Une analyse pharmacocinétique de population n'a pas fait ressortir de différences cliniquement pertinentes en fonction de la race pour ce qui est de la pharmacocinétique du cabozantinib.

Insuffisance hépatique : L'exposition au cabozantinib ($\text{ASC}_{0-\text{inf}}$) a augmenté de 81 % et de 63 % chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, respectivement (intervalle de confiance [IC] à 90 % pour l' $\text{ASC}_{0-\text{inf}}$: de 121,44 % à 270,34 % pour l'insuffisance légère et de 107,37 % à 246,67 % pour l'insuffisance modérée). Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés de la $C_{\max}$ et de l' $ASC_{0-\text{inf}}$ du cabozantinib plasmatique étaient 19 % et 30 % plus élevés chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (IC à 90 % pour la $C_{\max}$: de 91,60 % à 155,51 %; pour l' $ASC_{0-\text{inf}}$: de 98,79 % à 171,26 %), de même que 2 % et 6 à 7 % plus élevés chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (IC à 90 % pour la $C_{\max}$: de 78,64 % à 133,52 %; pour l' $ASC_{0-\text{inf}}$: de 79,61 % à 140,11 %), comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale. Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver CABOMETYX (cabozantinib) à la température ambiante (de 15 à 25 °C).

Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

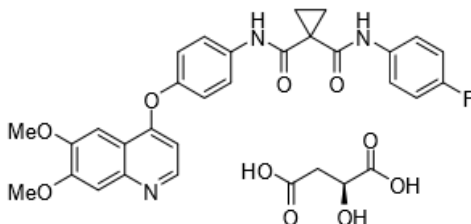
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : (S)-malate de cabozantinib

Nom chimique : N-[4-[(6,7-diméthoxy-4-quinolinyloxy]phényl]-N'-(4-fluorophényl)-1,1-cyclopropanedicarboxamide, (2S)-hydroxybutanedioate

Formule et masse moléculaires : $C_{28}H_{24}FN_3O_5 \cdot C_4H_6O_5$
635,6 daltons sous forme de (S)-malate

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le (S)-malate de cabozantinib existe sous deux formes solides distinctes étroitement apparentées (N-1 et N-2) qui possèdent des propriétés similaires.

Description physique : Solide blanc à blanc cassé

Solubilité : 0,03 mg/mL dans l'eau
0,3 mg/mL dans le méthyléthylcétone

pH : ~100 µg/mL à un pH de 3; pratiquement insoluble à un pH supérieur à 4

pKa : 6,32

Coefficient de partage : log D50 = 3,88; log P = 5,15

Point de fusion : N-1 : ~186,50 °C; N-2 : ~185,40 °C; Tg (amorphe) : ~900 °C >

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques selon les indications

Adénocarcinome rénal avancé ayant déjà été traité par un ITK du récepteur du VEGF

Tableau 12 : Résumé des données démographiques d'études cliniques portant sur l'adénocarcinome rénal avancé ayant déjà été traité par un ITK du récepteur du VEGF

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
METEOR (XL184-308)	Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif et à 2 groupes	CABOMETYX (60 mg) 1 f.p.j., voie orale	n = 330	61,7 (32-86)	77 % H
		Évérolimus (10 mg) 1 f.p.j., voie orale	n = 328	61,1 (31-84)	73 % H

f.p.j. : fois par jour; H : hommes.

L'innocuité et l'efficacité de CABOMETYX (cabozantinib) ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte de phase III multicentrique et à répartition aléatoire (METEOR). Des patients (N = 658) atteints d'un adénocarcinome rénal avancé présentant une composante à cellules claires qui avaient déjà reçu au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir CABOMETYX (n = 330) ou l'évérolimus (n = 328). Les patients pouvaient avoir reçu d'autres traitements antérieurs, comme des cytokines et des anticorps ciblant le VEGF, le récepteur PD-1 ou ses ligands. Les patients atteints de métastases cérébrales traitées étaient admissibles. La survie sans progression (SSP) a été évaluée à l'aveugle par un comité de radiologistes indépendant; la première analyse a porté sur les 375 premiers sujets répartis au hasard. Les paramètres d'efficacité secondaires étaient le taux de réponse objective (TRO) et la survie globale (SG). La tumeur a été évaluée toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines par la suite.

Les données démographiques et médicales initiales des groupes CABOMETYX et évérolimus étaient similaires. La majorité des sujets étaient des hommes (75 %); l'âge médian était de 62 ans. Soixante et onze pour cent (71 %) des sujets avaient antérieurement reçu un seul ITK du récepteur du VEGF; 41 % des sujets avaient antérieurement reçu le sunitinib comme seul ITK du récepteur du VEGF. Selon les critères du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) pour la classification du risque pronostique, 46 % des sujets présentaient un bon pronostic (0 facteur de risque), 42 % présentaient un risque intermédiaire (1 facteur de risque) et 13 % présentaient un mauvais pronostic (2 ou 3 facteurs de risque). Chez 54 % des sujets, des métastases avaient atteint au moins 3 organes, dont les poumons (63 %), les ganglions lymphatiques (62 %), le foie (29 %) et les os (22 %). La durée médiane du traitement a été de 7,6 mois (plage de 0,3 à 20,5) chez les patients recevant CABOMETYX et de 4,4 mois (plage de 0,21 à 18,9) chez les patients recevant l'évérolimus.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (SSP), déterminée à l'aveugle par un comité de radiologistes indépendant, chez les 375 premiers sujets répartis au hasard. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO)

et la survie globale (SG) chez la population en intention de traiter. La tumeur a été évaluée toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines par la suite. Les patients ont reçu leur traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable.

Une amélioration statistiquement significative de la SSP a été associée à CABOMETYX comparativement à l'évérolimus (figure 1 et tableau 13). Selon l'analyse provisoire prévue menée au moment de l'analyse de la SSP, la survie globale (SG) n'avait pas atteint le seuil provisoire de signification statistique (rapport de risques [RR] = 0,68 [0,51 à 0,90], $p = 0,006$). Dans le cadre d'une analyse provisoire subséquente non prévue de la SG, une amélioration statistiquement significative a été observée chez les patients répartis de façon aléatoire pour recevoir CABOMETYX comparativement au groupe évérolimus (médiane de 21,4 mois par rapport à 16,5 mois; RR = 0,66 [IC à 95 % : de 0,53 à 0,83], $p = 0,0003$; figure 2). L'analyse supplémentaire de suivi a révélé une différence statistiquement significative en ce qui concerne la SG chez les patients qui ont reçu CABOMETYX par rapport à ceux qui ont reçu l'évérolimus (médiane de 21,4 mois par rapport à 17,1 mois; RR = 0,70 [IC à 95 % : 0,58 à 0,85], $p = 0,0002$; tableau 14).

Des analyses exploratoires de la SSP et de la SG dans la population en intention de traiter ont également donné des résultats constants favorisant CABOMETYX par rapport à l'évérolimus dans différents sous-groupes répartis selon l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans), le sexe, le risque pronostique selon le MSKCC (bon, intermédiaire, mauvais), le score de performance ECOG (0 vs 1), le délai entre le diagnostic et la répartition aléatoire (< 1 an vs ≥ 1 an), la présence de la protéine MET dans la tumeur (élevée vs basse vs inconnue), les métastases osseuses (absence vs présence), les métastases viscérales (absence vs présence), les métastases viscérales et osseuses (absence vs présence), le nombre d'ITK du récepteur du VEGF déjà reçus (1 vs ≥ 2), la durée du traitement par le premier ITK du récepteur du VEGF (≤ 6 mois vs > 6 mois).

Figure 1 : Survie sans progression (375 premiers sujets répartis aléatoirement)

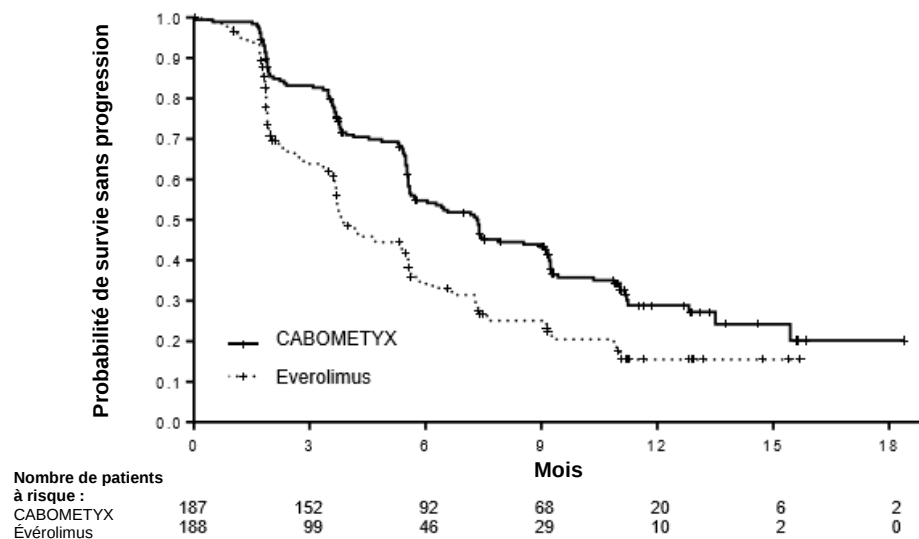


Tableau 13 : Survie sans progression (375 premiers sujets répartis aléatoirement)

	Population de la première analyse de la SSP	
Critère d'évaluation	CABOMETYX	Évérolimus
	n = 187	n = 188
SSP médiane (IC à 95 %), mois	7,4 (5,6 à 9,1)	3,8 (3,7 à 5,4)
RR (IC à 95 %), valeur p^1	0,58 (0,45 à 0,74), $p < 0,0001$	

¹ Test logarithmique par rangs stratifié avec un traitement antérieur par un ITK ciblant le récepteur du VEGF (1 vs 2 ou plus) et les critères pronostiques selon le MSKCC relatifs aux patients atteints d'un adénocarcinome rénal ayant déjà été traités (0 vs 1 vs 2 ou 3) comme facteurs de stratification (selon les données d'un système de réponse vocal interactif).

L'analyse de la SSP a été répétée pour la population en IT (658 sujets), et les résultats étaient similaires à ceux obtenus avec la population de la première analyse de la SSP.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale

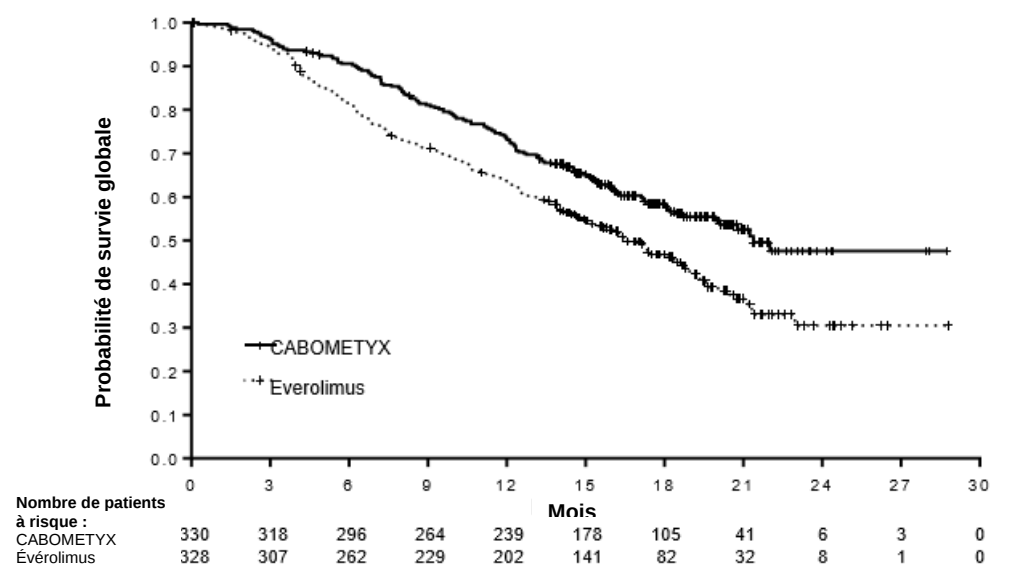


Tableau 14 : Taux de survie globale final (population en intention de traiter)

Critère d'évaluation	CABOMETYX	Évérolimus
Nombre de sujets (%)	330	328
Soustraits de l'analyse	132 (40)	96 (29)
Décédés	198 (60)	232 (71)
Durée de la survie globale (mois)		
Médiane (IC à 95 %)	21,4 (18,6 à 23,5)	17,1 (14,9 à 18,9)
25 ^e percentile; 75 ^e percentile	11,5; NE	7,5; 29,5
Plage	0,26 à 37,8+	0,07+ à 35,5+
Valeur p (test logarithmique par rangs stratifié) ^a	0,0002	
RR (IC à 95 %; stratifié) ^b	0,70 (0,58 à 0,85)	

Valeur p (test logarithmique par rangs non stratifié)	0,0006
RR (IC à 95 %; non stratifié)	0,72 (0,59 à 0,87)

⁺ Indique une observation retirée de l'analyse; IC, intervalle de confiance; NE, non estimable; RR, rapport de risques.

^a Les facteurs de stratification (selon un système d'enregistrement interactif) étaient un traitement antérieur par un ITK du récepteur du VEGF : 1 vs 2 ou plus, et les critères pronostiques du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (0 vs 1 vs 2 ou 3).

^b Estimé à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction des facteurs de stratification. Un rapport de risques inférieur à 1 indique une survie globale en faveur du cabozantinib.

Tableau 15 : Résumé des résultats relatifs au TRO selon l'analyse du comité de radiologistes indépendant et l'analyse du chercheur

	Première analyse du TRO dans la population en intention de traiter selon le comité de radiologistes indépendant		TRO dans la population en intention de traiter selon l'analyse du chercheur	
Critère d'évaluation	CABOMETYX	Évérolimus	CABOMETYX	Évérolimus
	n = 330	n = 328	n = 330	n = 328
TRO (réponses partielles seulement) (IC à 95 %)	17 % (13 à 22 %)	3 % (2 à 6 %)	24 % (19 à 29 %)	4 % (2 à 7 %)
Valeur p^1	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
Réponse partielle	17 %	3 %	24 %	4 %
Délai médian avant la première réponse, mois (IC à 95 %)	1,91 (1,6 à 11,0)	2,14 (1,9 à 9,20)	1,91 (1,3 à 9,8)	3,50 (1,8 à 5,6)
Maladie stable comme meilleure réponse	65 %	62 %	63 %	63 %
Maladie évolutive comme meilleure réponse	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ Test du chi carré

Adénocarcinome rénal avancé ou métastatique n'ayant jamais été traité

Tableau 16 : Résumé des données démographiques d'études cliniques portant sur l'adénocarcinome rénal avancé ou métastatique n'ayant jamais été traité

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CABOSUN (A031203)	Étude ouverte de phase II à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif et à 2 groupes	CABOMETYX (60 mg) 1 f.p.j., voie orale	N = 79	62,0 (40-82)	84 % H
		Sunitinib (50 mg) 1 f.p.j., voie orale	N = 78	63,6 (31-87)	57 % H

f.p.j. : fois par jour; H : hommes

L'innocuité et l'efficacité de CABOMETYX dans des cas d'adénocarcinome rénal n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement antérieur ont été évaluées dans le cadre d'une étude ouverte multicentrique et à répartition aléatoire (CABOSUN). Des patients (N = 157) atteints d'un adénocarcinome rénal présentant une composante à cellules claires, localement avancé ou métastatique et jamais traité auparavant, ont été répartis de façon aléatoire (1:1) pour recevoir CABOMETYX (n = 79) ou le sunitinib (n = 78). Leur maladie devait être associée à un risque intermédiaire ou élevé selon les catégories de risque de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Les patients étaient stratifiés en fonction de leur catégorie de risque de l'IMDC et de l'existence de métastases osseuses (présence/absence). Quelque 75 % des patients avaient subi une néphrectomie avant le début du traitement.

Les données démographiques et médicales initiales des groupes CABOMETYX et sunitinib étaient similaires. La majorité des sujets sous CABOMETYX étaient des hommes (84 %); l'âge médian était de 62 ans. Selon les critères de l'IMDC pour la classification du risque pronostique, 81 % des patients présentaient un risque intermédiaire (1 ou 2 facteurs de risque) et 19 % présentaient un risque élevé (≥ 3 facteurs de risque). Le score de performance ECOG était de 0 ou 1 chez la plupart (87 %) des patients et de 2 chez 13 %. En tout, 36 % des patients avaient des métastases osseuses.

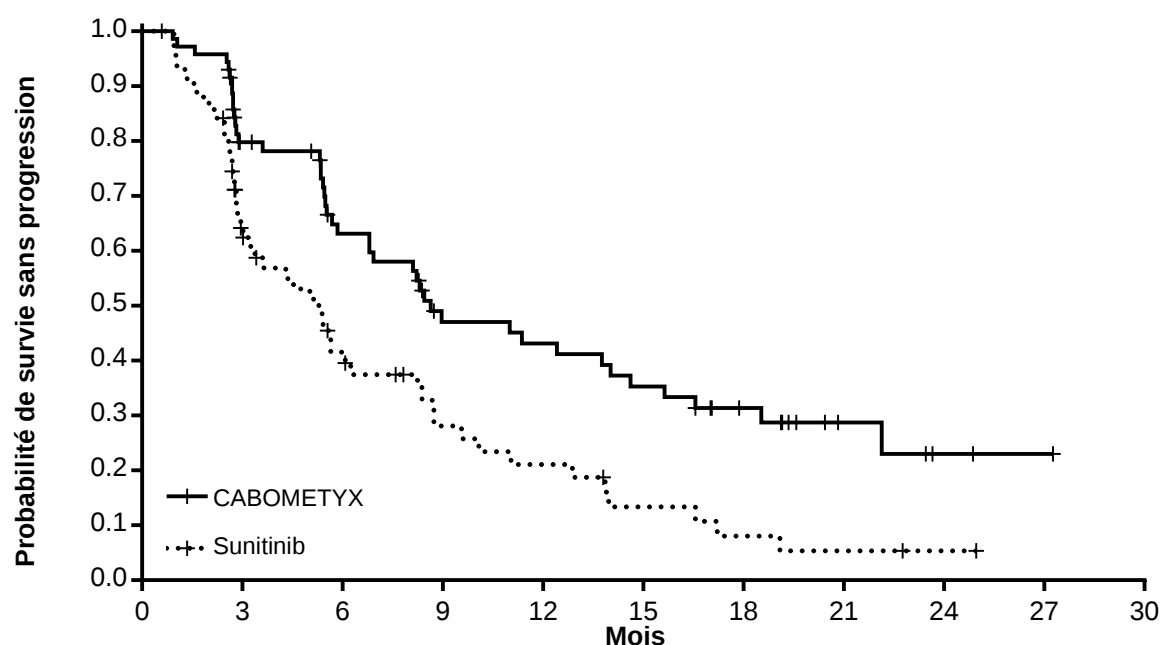
Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SSP évaluée à l'aveugle de façon rétrospective par un comité de radiologistes indépendant. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la survie globale (SG). La tumeur a été évaluée toutes les 12 semaines.

Une prolongation statistiquement significative de la SSP, évaluée de façon rétrospective par un comité de radiologistes indépendant, a été constatée chez les sujets traités par CABOMETYX, comparativement au sunitinib (figure 3 et tableau 17). Les résultats de l'analyse du chercheur et de l'analyse du comité de radiologistes concordaient.

D'après des analyses exploratoires de sous-groupes, la présence de la protéine MET dans la tumeur a été associée à un effet favorable sur la SSP (RR = 0,32; IC à 95 % : 0,16-0,63) et sur la SG (RR = 0,31; IC à 95 % : 0,14-0,69) dans le groupe CABOMETYX, comparativement au groupe sunitinib. Toutefois, la comparaison de CABOMETYX et du sunitinib en l'absence de protéine MET a révélé que le bienfait en valeur absolue sur la SSP (RR = 0,67; IC à 95 % : 0,37-1,3) n'a pas entraîné de prolongation de la SG (RR = 1,34; IC à 95 % : 0,67-2,70), et que l'effet du traitement avait tendance à être défavorable sur le plan de la SG. L'étude n'était pas dotée de la puissance statistique nécessaire pour permettre une analyse de la SG.

Les résultats relatifs au taux de réponse objective (TRO) sont résumés au tableau 17.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par un comité de radiologistes indépendant chez des sujets atteints d'un adénocarcinome rénal n'ayant jamais fait l'objet d'un traitement antérieur



Nombre de patients à risque :	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
CABOMETYX	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0
Sunitinib										

Tableau 17 : Résultats relatifs à l'efficacité pour les sujets atteints d'un adénocarcinome rénal n'ayant jamais reçu de traitement auparavant (population en intention de traiter)

Patient ayant jamais reçu de traitement auparavant (population en intention de traiter)		
	CABOMETYX (n = 79)	Sunitinib (n = 78)
Survie sans progression (SSP) déterminée par un comité de radiologistes indépendant		
Médiane de la SSP en mois (IC à 95 %)	8,6 (6,8-14,0)	5,3 (3,0-8,2)
RR (IC à 95 %); avec stratification ^{a,b}	0,48 (0,31-0,74)	
Valeur de <i>p</i> (test logarithmique par rangs bilatéral); avec stratification ^b	<i>p</i> = 0,0008	
Taux de réponse objective, n (%) déterminé par un comité de radiologistes indépendant		
Réponse complète	0	0
Réponse partielle	16 (20)	7 (9)
TRO (réponse partielle seulement)	16 (20)	7 (9)
Maladie stable	43 (54)	30 (38)
Évolution de la maladie	14 (18)	23 (29)

^a Facteurs de stratification selon un système d'enregistrement interactif : catégorie de risque de l'IMDC (risque intermédiaire ou élevé) et existence de métastases osseuses (présence, absence)

^b Estimé à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox ajusté en fonction des facteurs de stratification selon un système d'enregistrement interactif. Un rapport de risques < 1 indique la supériorité du cabozantinib sur le plan de la SSP.

Traitement d'association de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les patients n'ayant jamais été traités

Tableau 18 : Résumé des données démographiques d'études cliniques portant sur le traitement d'association de l'adénocarcinome rénal au stade avancé ou métastatique chez les patients n'ayant jamais été traités

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CHECKMATE-9ER (CA2099ER)	Étude ouverte de phase III à répartition aléatoire	CABOMETYX (40 mg) 1 f.p.j., voie orale + nivolumab (240 mg) toutes les 2 semaines, voie intraveineuse	n = 323	61,4 (29-90)	77 % H
		Sunitinib (50 mg) 1 f.p.j., voie orale	n = 328	60,4 (28-86)	71 % H

CHECKMATE-9ER était une étude ouverte de phase III, à répartition aléatoire, durant laquelle CABOMETYX en association avec le nivolumab a été comparé au sunitinib chez des adultes atteints d'un adénocarcinome rénal à cellules claires à un stade avancé (ne se prêtant pas à une chirurgie curative ni à la radiothérapie) ou métastatique jamais traité auparavant. Les patients ont été stratifiés par score pronostique de l'IMDC, par degré d'expression de PD-L1 et par région. Ont été exclus de l'étude CHECKMATE-9ER les patients présentant une hypertension mal maîtrisée malgré un traitement antihypertenseur, des métastases cérébrales évolutives ou une insuffisance surrénalienne non maîtrisée, de même que les patients ayant des maladies auto-immunes ou d'autres maladies nécessitant une immunosuppression générale et les patients ayant déjà reçu un traitement par anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4.

Les patients ont été affectés au hasard à l'association CABOMETYX à 40 mg par jour pris par voie orale et nivolumab à 240 mg administré par voie intraveineuse, toutes les 2 semaines (n = 323), ou au sunitinib à 50 mg par jour pris par voie orale pendant les 4 premières semaines d'un cycle de 6 semaines (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines sans traitement) (n = 328). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou jusqu'à l'apparition d'un effet toxique inacceptable. Le nivolumab a été administré pendant une période allant jusqu'à 24 mois. En présence d'une progression de la maladie définie selon les critères RECIST, la poursuite du traitement par CABOMETYX était permise si l'état du patient était cliniquement stable et si le chercheur considérait que le traitement procurait des bienfaits cliniques. La tumeur a été évaluée au début de l'étude, après la répartition aléatoire à la semaine 12, toutes les 6 semaines jusqu'à la semaine 60 et toutes les 12 semaines par la suite.

Les caractéristiques initiales étaient en général équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian pour les deux groupes de traitement était de 61 ans (plage de 28 à 90 ans); 38 % des patients avaient 65 ans ou plus et 10 %, 75 ans ou plus. La majorité des patients étaient de sexe masculin (74 %) et de race blanche (82 %). L'indice de Karnofsky initial était de 70 % à 80 % chez 23 % des patients et de 90 % à 100 % chez 76 % des patients. Vingt-neuf (4,5 %) sujets présentaient un adénocarcinome rénal avancé non métastatique et 11,5 % avaient une tumeur ayant des caractéristiques sarcomatoïdes. Selon les critères de l'IMDC pour la classification du risque pronostique, 23 % des patients présentaient un risque faible, 58 %, un risque intermédiaire et 20 %, un risque élevé. Les sièges de métastases courants étaient les poumons, les ganglions lymphatiques, les os, le foie et les glandes surrénales.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la SSP (évaluée à l'insu par un comité d'examen central indépendant [CECI]). Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la SG et le TRO (évalués à l'insu par un CECI). L'étude a révélé une amélioration statistiquement significative de la SSP, de la SG et du TRO pour les patients du groupe CABOMETYX-nivolumab par rapport à ceux du groupe sunitinib. Les résultats d'efficacité après un suivi d'au moins 10,6 mois sont présentés au tableau 19, à la figure 4 et à la figure 5.

Tableau 19 : Résultats d'efficacité chez les adultes atteints d'un adénocarcinome rénal avancé ou métastatique jamais traité auparavant (étude CHECKMATE-9ER)

	CABOMETYX et nivolumab (n = 323)	Sunitinib (n = 328)
Survie sans progression		
Événements (%)	144 (44,6)	191 (58,2)
Médiane (mois) ^a	16,6 (12,5-24,9)	8,3 (7,0-9,7)
RR (IC à 95 %) ^b	0,51 (0,41-0,64)	
Valeur <i>p</i> ^{c,d}	< 0,0001	
Survie globale		
Événements (%)	67 (20,7)	99 (30,2)
Médiane (mois) ^a	NE	ND (22,6-ND)
RR (IC à 98,89 %) ^b	0,60 (0,40-0,89)	
Valeur <i>p</i> ^{c,d,e}	0,0010	
Taux de réponse objective (IC à 95 %) ^f	55,7 % (50,1-61,2)	27,1 % (22,4-32,3)
Valeur <i>p</i> ^g	< 0,0001	
Réponse complète (RC) (%)	26 (8,0)	15 (4,6)
Réponse partielle (RP) (%)	154 (47,7)	74 (22,6)

^a D'après les estimations de Kaplan-Meier.

^b Modèle stratifié à risques proportionnels de Cox. Rapport de risques (RR) calculé pour le nivolumab et CABOMETYX par rapport au sunitinib.

^c Test logarithmique par rangs stratifié par score de risque pronostique de l'IMDC (0, 1-2 et 3-6), par degré d'expression tumorale de PD-L1 ($\geq 1\%$ et $< 1\%$ ou indéterminé) et par région (États-Unis/Canada/Europe de l'Ouest/Europe du Nord et reste du monde), tels qu'ils sont entrés dans le système de technologie de réponse interactive (IRT) conformément au protocole.

^d Valeurs p bilatérales selon un test logarithmique par rangs ordinaire stratifié.

^e Le taux d'erreur de type I a été corrigé en utilisant un modèle hiérarchique. Pour l'analyse provisoire de la SG, la limite pour la valeur p de signification statistique était $< 0,0111$.

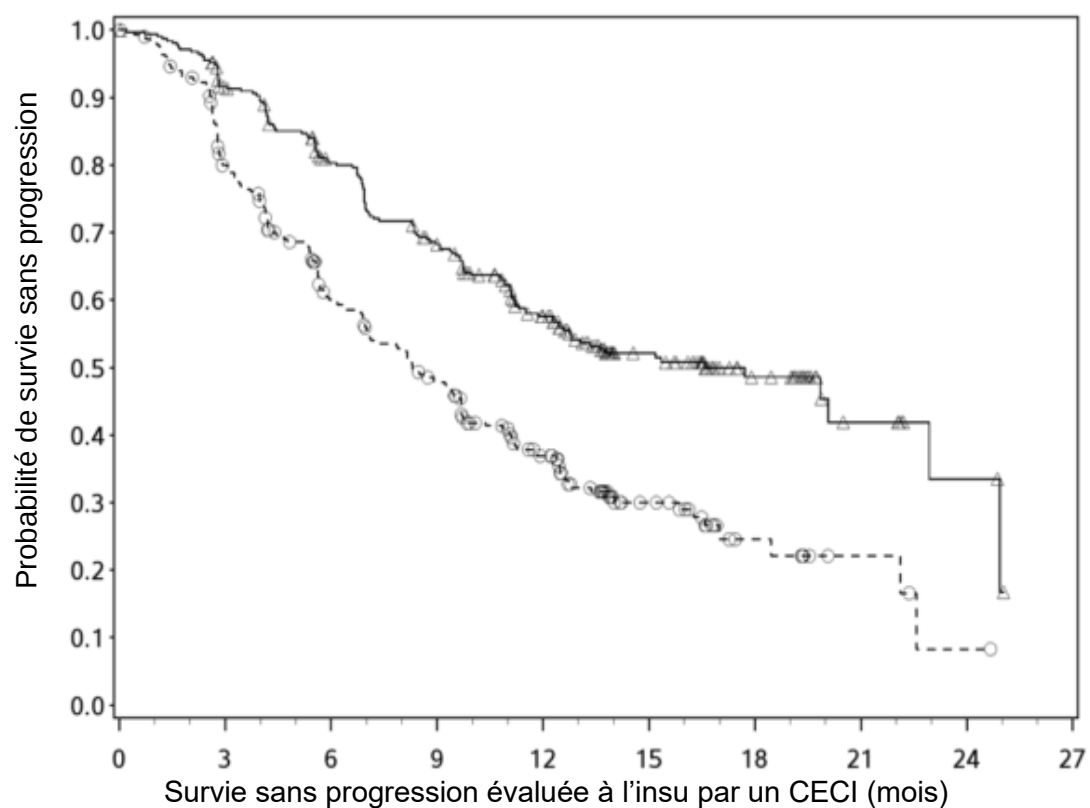
^f Intervalle de confiance (IC) basé sur la méthode de Clopper et Pearson.

^g Valeur p bilatérale selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

ND : non disponible; NE : non estimable

Les analyses exploratoires portant sur les sujets ayant répondu au traitement semblaient indiquer une durée médiane de la réponse de 20,2 mois (plage de 17,3 à NE) chez les patients traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab et de 11,5 mois (plage de 8,3 à 18,4 mois) chez les patients traités par le sunitinib. Le délai de réponse médian était de 2,8 mois (plage de 1,0 à 19,4 mois) chez les patients traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab et de 4,2 mois (plage de 1,7 à 12,3 mois) chez les patients traités par le sunitinib. D'autres analyses exploratoires ont indiqué des bienfaits thérapeutiques constants, tant sur le plan de la SG que sur celui de la SSP, dans les trois sous-groupes prédéfinis en fonction du risque de l'IMDC.

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (étude CHECKMATE-9ER)



Nombre de sujets à risque

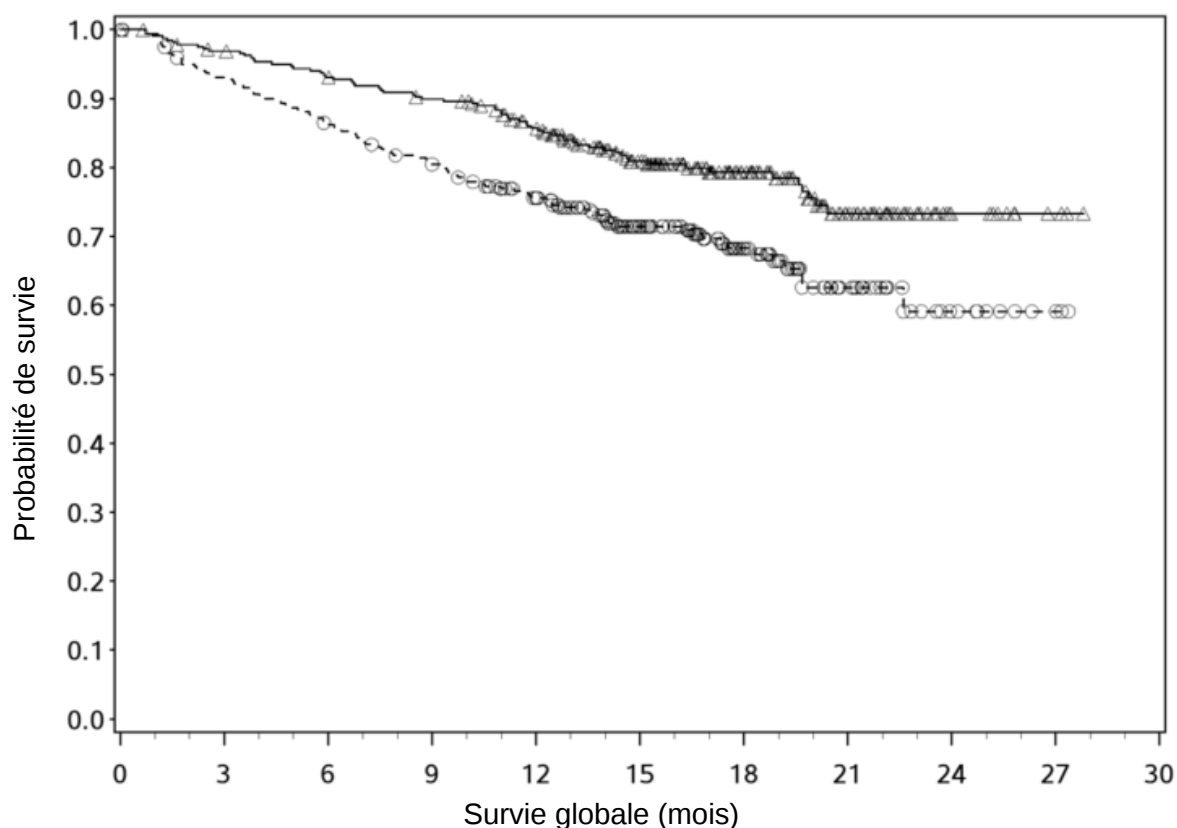
CABOMETYX + nivolumab

323 279 234 196 144 77 35 11 4 0

Sunitinib

328 228 159 122 79 31 10 4 1 0

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (étude CHECKMATE-9ER)



Nombre de sujets à risque

CABOMETYX + nivolumab

323 308 295 283 259 184 106 55 11 3 0

Sunitinib

328 296 273 253 223 154 83 36 10 3 0

Carcinome hépatocellulaire avancé

Tableau 20 : Résumé des données démographiques d'études cliniques portant sur le carcinome hépatocellulaire avancé

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CELESTIAL (XL184-309)	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire en 2 groupes et contrôlée par placebo	CABOMETYX (60 mg) 1 f.p.j., voie orale	n = 467	63,2 (22-86)	81 % H
		Placebo 1 f.p.j., voie orale	n = 237	63,4 (24-86)	85 % H

f.p.j. : fois par jour; H : hommes

L'innocuité et l'efficacité de CABOMETYX ont été évaluées dans le cadre d'une étude menée à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo au cours de laquelle des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ayant déjà été traités par le sorafénib ont reçu une dose de 60 mg de CABOMETYX une fois par jour. Au total, 707 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir CABOMETYX (n = 470) ou un placebo (n = 237). L'âge médian des

patients était de 64 ans (plage de 22 à 86 ans), 81 % étaient des hommes, 56 % étaient blancs et 34 % étaient asiatiques. Les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (52 %) ou de 1 (48 %) au départ. Le carcinome hépatobiliaire était dû au virus de l'hépatite B dans 39 % des cas, au virus de l'hépatite C dans 28 % des cas et à une autre cause dans 40 % des cas. Une invasion vasculaire macroscopique ou une propagation tumorale extrahépatique était présente chez 78 % des patients. La majorité des patients (98 % dans le groupe CABOMETYX et 99 % dans le groupe placebo) présentaient une atteinte hépatique de classe A selon la classification de Child-Pugh. Tous les patients (100 %) avaient déjà été traités par le sorafénib et 28 % avaient déjà reçu deux schémas de traitement à action générale. Les patients soumis à la répartition aléatoire ont été stratifiés en fonction de l'étiologie de la maladie (virus de l'hépatite B avec ou sans virus de l'hépatite C concomitant, virus de l'hépatite C seulement, autre cause), de la région (Asie, autres régions) et de la présence d'une propagation extrahépatique de la maladie et/ou d'une invasion macrovasculaire (oui, non).

Le principal critère d'évaluation était la durée de la SG; les critères d'évaluation secondaires étaient la durée de la SSP déterminée par le chercheur et le TRO selon les critères RECIST 1.1. L'analyse du critère principal (SG) était fondée sur une deuxième analyse intermédiaire prévue à environ 75 % de la maturité des données (c.-à-d. après environ 466 décès). La durée médiane du suivi était de 22,9 mois. L'analyse principale a révélé une prolongation statistiquement significative de la SG chez les sujets du groupe CABOMETYX comparativement à ceux du groupe placebo : le RR corrigé en fonction des facteurs de stratification était de 0,76 (IC à 95 % : 0,63-0,92; $p = 0,0049$).

Tableau 21 : Résultats relatifs à l'efficacité pour les sujets atteints d'un carcinome hépatocellulaire (population en intention de traiter, étude CELESTIAL)

	CABOMETYX (n = 470)	Placebo (n = 237)
Survie globale (SG)		
SG médiane (IC à 95 %), mois	10,2 (9,1-12,0)	8,0 (6,8-9,4)
RR (IC à 95 %)¹,²	0,76 (0,63, 0,92)	
Valeur p¹	p = 0,0049	
Survie sans progression (SSP)³		
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	5,2 (4,0-5,5)	1,9 (1,9-1,9)
RR (IC à 95 %)¹	0,44 (0,36, 0,52)	
Valeur p¹	p < 0,0001	
Estimations repères de Kaplan-Meier du pourcentage de sujets sans événement à 3 mois		
% (IC à 95 %)	67,0 % (62,2 %-71,3 %)	33,3 % (27,1 %-39,7 %)
Taux de réponse objective (TRO), n (%)³		
Réponses complètes (RC)	0	0
Réponses partielles (RP)	18 (4)	1 (0,4)
TRO (RC + RP)	18 (4)	1 (0,4)
Valeur p¹,⁴	p = 0,0086	
Maladie stable	282 (60)	78 (33)
Maladie évolutive	98 (21)	131 (55)

¹ Test logarithmique par rangs bilatéral stratifié en fonction de l'étiologie de la maladie (virus de l'hépatite B avec ou sans virus de l'hépatite C concomitant, virus de l'hépatite C seulement, autre cause), de la région (Asie, autres régions) et de la présence d'une propagation extrahépatique de la maladie et/ou d'une invasion macrovasculaire (oui, non) (selon les données d'un système de réponse vocal interactif)

² Estimé à l'aide du modèle de risques proportionnels de Cox

³ Selon l'évaluation du chercheur fondée sur les critères RECIST 1.1

⁴ Test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (étude CELESTIAL)

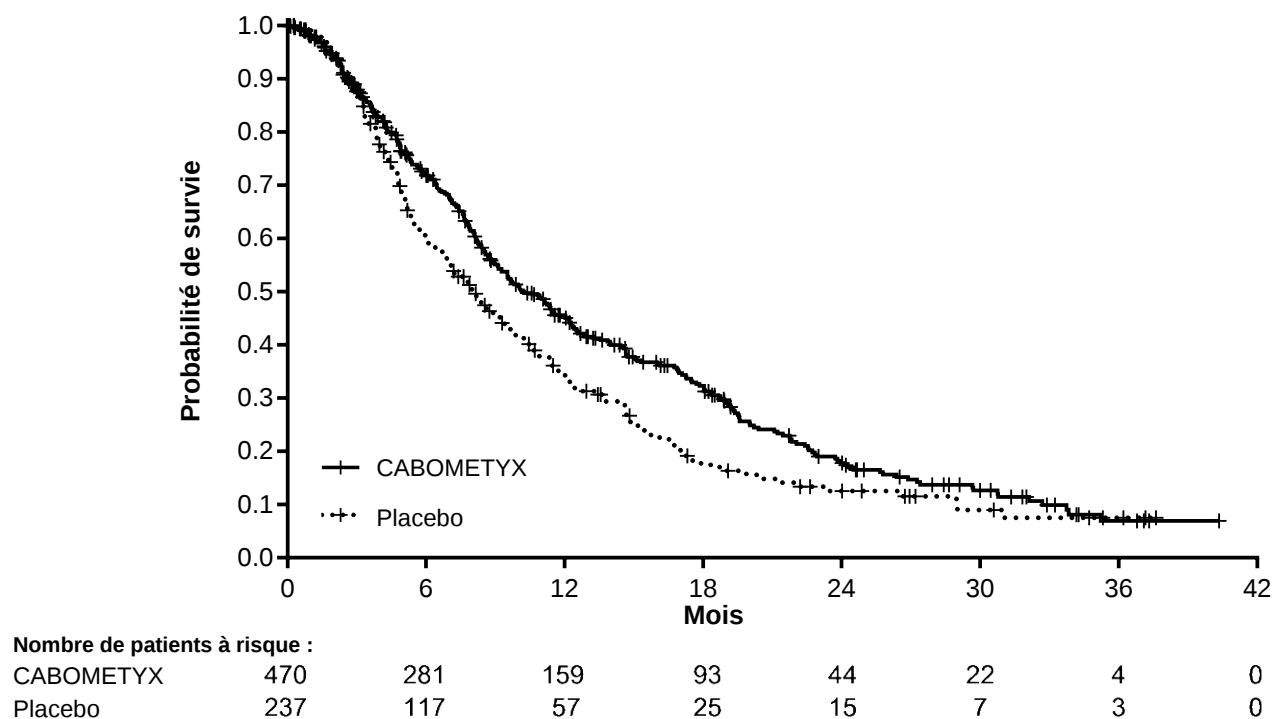
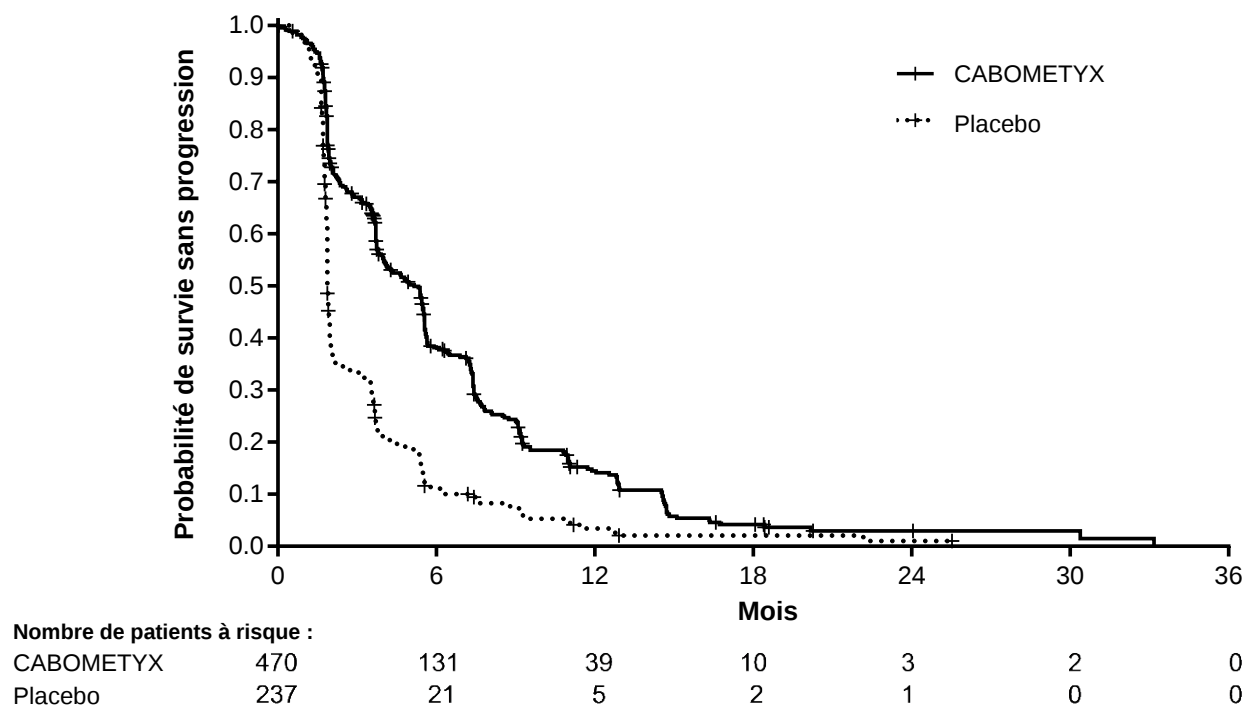


Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (étude CELESTIAL)



Carcinome différencié de la thyroïde

Tableau 22 : Résumé des données démographiques d'études cliniques portant sur le carcinome différencié de la thyroïde

N° de l'étude	Méthode	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
COSMIC-311 (XL184-311)	Étude de phase III à double insu, à répartition aléatoire en 2 groupes et contrôlée par placebo	CABOMETYX (60 mg) 1 f.p.j., voie orale	n = 170	63,3 (31-85)	49 % H
		Placebo 1 f.p.j., voie orale	n = 88	63,8 (37-83)	44 % H

f.p.j. : fois par jour; H : hommes

L'efficacité de CABOMETYX a été évaluée dans le cadre de l'étude COSMIC-311, une étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo et à répartition aléatoire (selon un rapport de 2:1) menée auprès de patients atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique (carcinome papillaire de la thyroïde ou carcinome folliculaire de la thyroïde) dont la maladie avait progressé après un traitement antérieur ciblant le récepteur du VEGF et qui étaient réfractaires ou n'étaient pas admissibles au traitement par l'iode radioactif. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir CABOMETYX à 60 mg par voie orale une fois par jour ou un placebo jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'un effet toxique inacceptable. À la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction des antécédents de traitement par le lenvatinib et en fonction de l'âge (≤ 65 ans vs > 65 ans). Les patients admissibles affectés aléatoirement au groupe placebo pouvaient passer au groupe CABOMETYX à la progression de la maladie confirmée à l'insu par un comité de radiologistes indépendant. Les paramètres principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la SSP dans la population en intention de traiter et le TRO chez les 100 premiers patients soumis à la répartition aléatoire, selon l'évaluation fondée sur les critères RECIST (version 1.1) effectuée à l'insu par un comité de radiologistes indépendant. Des évaluations des tumeurs ont été réalisées toutes les 8 semaines. La SG constituait un paramètre d'évaluation additionnel.

L'analyse principale de la SSP (durée médiane du suivi : 6,2 mois) portait sur 187 patients soumis à la répartition aléatoire, soit 125 patients du groupe CABOMETYX et 62 patients du groupe placebo. Une analyse actualisée de la SSP (durée médiane du suivi : 10,1 mois) portant sur 258 patients répartis aléatoirement, soit 170 patients du groupe CABOMETYX et 88 patients du groupe placebo, a aussi été effectuée. L'âge médian des patients était de 65 ans; 53 % d'entre eux étaient des femmes, et 70 % étaient de race blanche. Dans le groupe CABOMETYX, 74 % des patients avaient reçu un seul traitement antérieur par un ITK du récepteur du VEGF (ITK-VEGF) et 26 % avaient reçu au moins deux traitements ITK-VEGF; 63 % avaient déjà été traités par le lenvatinib, 60 %, par le sorafénib, et 24 %, à la fois par le lenvatinib et le sorafénib (18 % des patients avaient reçu le sorafénib en première intention). L'indice fonctionnel ECOG initial des patients s'établissait à 0 (46 %) ou 1 (54 %), et 93 % des patients avaient une maladie métastatique au départ.

Les résultats de l'étude ont démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP dans la population en ITT chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir CABOMETYX comparativement aux patients sous placebo, mais n'ont pas démontré d'amélioration statistiquement significative du TRO chez les 100 premiers patients répartis aléatoirement pour recevoir CABOMETYX comparativement aux patients sous placebo. Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au tableau 23 ainsi qu'aux figures 8 et 9.

Tableau 23 : Résultats relatifs à l'efficacité pour les sujets atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde (étude COSMIC-311) : SSP

	Analyse principale		Analyse actualisée ¹ (ensemble de la population en ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	Placebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Placebo (n = 88)
Survie sans progression (SSP)				
Nombre d'événements (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Décès	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
SSP médiane, mois (IC à 96 %)	NA (5,7-NE)	1,9 (1,8-3,6)	11,0 (7,4-13,8)	1,9 (1,9-3,7)
RRI (IC à 96 %) ²	0,22 (0,13-0,36)		0,22 (0,15-0,32)	
Valeur p^3	< 0,0001			

IC, intervalle de confiance; ITT, intention de traiter; NA, non atteint; NE, non évaluable; RRI, rapport des risques instantanés; SSP, survie sans progression

¹ Aucune analyse statistique en bonne et due forme n'a été réalisée à l'actualisation des données.

² Estimation fondée sur le modèle de risques proportionnels de Cox.

³ Test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction des antécédents de traitement par le lenvatinib (oui vs non) et de l'âge (≤ 65 ans vs > 65 ans).

Tableau 24 : Résultats relatifs à l'efficacité dans le traitement du carcinome différencié de la thyroïde (étude COSMIC-311) : taux de réponse global observé chez les 100 premiers patients répartis aléatoirement pour recevoir CABOMETYX ou un placebo

	Analyse principale	
	CABOMETYX (n = 67)	Placebo (n = 33)
Taux de réponse global		
Réponse globale, % (IC à 99 %) ¹	15 % (6-29 %)	0 % (0-15 %)
Valeur p^2	0,0281	

IC, intervalle de confiance

¹ Toutes les réponses étaient des réponses partielles.

² Test exact de Fisher par rapport à un seuil alpha de 0,01.

Les analyses de sous-groupes montrent que la SSP est plus longue dans le groupe CABOMETYX que dans le groupe placebo dans tous les sous-groupes prédéfinis, quel que soit l'ITK utilisé.

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression lors de l'étude COSMIC-311 (analyse principale, N = 187)

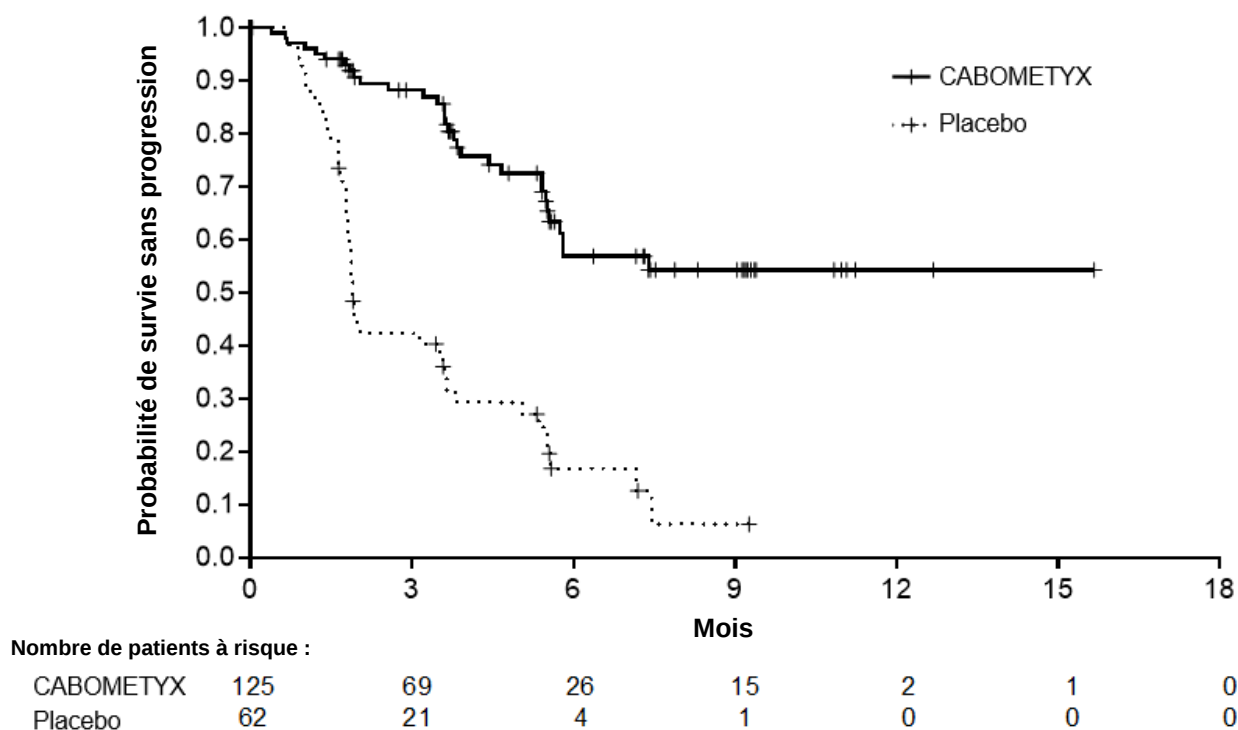
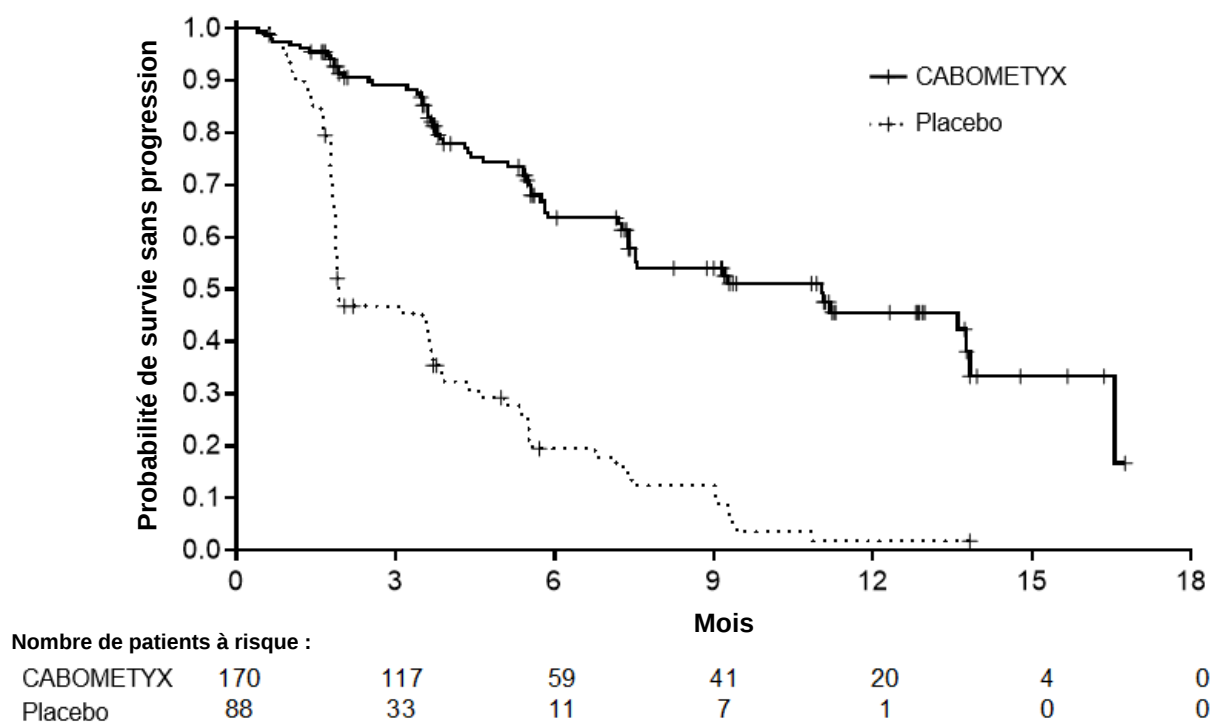


Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression lors de l'étude COSMIC-311 (analyse actualisée, N = 258)



16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité d'une dose unique

La toxicité associée à des doses uniques de cabozantinib administrées par voie orale à des rats (100, 300 et 900 mg/kg) était caractérisée par des signes cliniques dépendants de la dose, des variations dans les paramètres chimiques cliniques dénotant une possible hépatotoxicité et des paramètres hématologiques évoquant une possible toxicité du tissu hématopoïétique. Des variations histopathologiques considérées comme étant liées au cabozantinib ont été observées dans les tissus du tractus gastro-intestinal (GI), la moelle osseuse, le tissu lymphoïde et les tissus des appareils reproducteurs mâle et femelle. Un signe minimal de toxicité associée au cabozantinib a été observé chez des chiens ayant reçu des doses uniques par voie orale pouvant atteindre 2000 mg/kg (plage posologique : 30-2000 mg/kg/jour).

Toxicité de doses répétées

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été menées chez des souris (4 semaines à raison de 5, de 15 et de 50 mg/kg/jour), des rats (2 et 6 mois à raison de 0,1 à 15 mg/kg/jour) et des chiens (6 mois à raison de 0,2 à 30 mg/kg). Les effets toxiques étaient concentrés dans les organes et tissus suivants : tissus lymphoïdes, moelle osseuse, tractus GI, reins, glandes surrénales et tissus de l'appareil reproducteur. La dose sans effet nocif observable (DSENO) a donné des expositions plasmatiques qui, selon les estimations, étaient inférieures au taux d'exposition clinique chez l'humain à la dose thérapeutique prévue ($\geq 0,4$ fois, $\geq 0,2$ fois et < 1 %, pour les souris, les rats et les chiens, respectivement).

Génotoxicité

Le cabozantinib n'a montré aucune activité mutagène *in vitro* lors d'un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) ni aucune activité clastogène lors d'une épreuve cytogénétique *in vitro* faisant appel à des lymphocytes humains ou du test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Cancérogénicité

Le cabozantinib n'a montré aucune activité cancérogène dans une étude de 26 semaines portant sur la cancérogénicité chez des souris transgéniques rasH2 (2, 5 et 15 mg/kg/jour).

Au cours d'une étude de 104 semaines sur la cancérogénicité, le cabozantinib a été administré quotidiennement à raison de 0,1, de 0,3 et de 1,0 mg/kg/jour à des rats Sprague-Dawley. Les observations néoplasiques liées au cabozantinib consistaient en une incidence accrue de phéochromocytome bénin, seul ou accompagné d'un phéochromocytome malin ou d'un phéochromocytome malin complexe, de la médullosurrénale chez les mâles ayant reçu $\geq 0,1$ mg/kg/jour et les femelles ayant reçu $\geq 0,3$ mg/kg/jour. De plus, une incidence accrue d'hyperplasie de la médullosurrénale est survenue chez les femelles ayant reçu $\geq 0,1$ mg/kg/jour.

Toxicité touchant la reproduction et le développement

Dans le cadre d'études sur la toxicité touchant la reproduction et le développement, l'administration du cabozantinib a été associée aux phénomènes suivants : réduction de la fertilité chez les rats mâles et femelles (1, 2,5 et 5 mg/kg/jour); embryotoxicité chez les rats (0,01, 0,03 et 0,1 mg/kg/jour); malformations des tissus mous du fœtus (rate de taille réduite, lobe pulmonaire absent) chez les lapins (0,3, 1 et 3,0 mg/kg/jour); malformation du squelette du fœtus (fente palatine et queue coudée ou rudimentaire) à des doses embryotoxiques chez les rats (plage posologique : 0,03-7,5 mg/kg); et aucune malformation externe ou squelettique du fœtus chez les lapins (0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg/jour). Ces effets ont été observés à des expositions qui étaient considérablement inférieures à l'exposition humaine à la dose thérapeutique.

Chez les rats juvéniles (plage posologique : 0,3 à 3 mg/kg/jour), les effets toxiques étaient

surtout concentrés dans les organes et tissus suivants : os, moelle osseuse, tractus GI, tissu lymphoïde et organes reproducteurs. À la DSENO (0,3 mg/kg/jour), les expositions plasmatiques sont estimées à environ 0,1 fois l'exposition clinique moyenne.

Phototoxicité dans les études *in vitro*

Le cabozantinib a donné un résultat négatif dans une épreuve biologique de phototoxicité *in vitro* menée sur des fibroblastes 3T3 de souris Balb/c.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Pr **CABOMETYX**^{MD}

Comprimés de cabozantinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **CABOMETYX** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CABOMETYX** sont disponibles.

Votre cancer sera traité par **CABOMETYX**. Vous pourriez aussi recevoir un autre médicament appelé « nivolumab ». Si c'est le cas, veuillez aussi lire le feuillet de Renseignements destinés aux patients sur le nivolumab en plus de celui-ci.

Mises en garde et précautions importantes

CABOMETYX doit être prescrit et employé uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié, expérimenté dans l'administration de médicaments pour traiter le cancer.

Les effets indésirables graves de **CABOMETYX** peuvent inclure :

- la formation de caillots de sang pouvant mettre la vie en danger;
- une tension artérielle élevée – la tension artérielle peut devenir très élevée et causer un accident vasculaire cérébral (AVC ou crise hypertensive);
- une déchirure de l'estomac ou de la paroi de l'abdomen (**perforation**) ou la formation anormale d'un conduit entre deux parties du corps (**fistule**) pouvant mettre la vie en danger;
- une hémorragie (saignement) pouvant mettre la vie en danger;
- une lésion du foie pouvant mettre la vie en danger;
- un trouble appelé **syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible**;
- une guérison anormale des plaies.

CABOMETYX n'a pas été testé chez des personnes atteintes d'un problème cardiaque ou encore d'un trouble sévère des reins ou du foie.

Pourquoi utilise-t-on **CABOMETYX**?

CABOMETYX est utilisé pour traiter les adultes atteints :

- d'un type de cancer du rein au stade avancé appelé « adénocarcinome rénal ».
 - Certains de ces patients peuvent n'avoir jamais reçu de traitement par le passé pour leur maladie. D'autres ont peut-être déjà été traités par des médicaments qui bloquent le développement des vaisseaux sanguins (antiangiogéniques).
 - **CABOMETYX** peut également être administré en association avec un autre médicament appelé « nivolumab ». Cette association est administrée à des patients qui n'ont jamais reçu de traitement par le passé pour leur maladie. Ces patients :
 - ne peuvent pas être traités par une radiothérapie ou une chirurgie;
 - sont atteints d'un cancer qui s'est propagé à d'autres parties du corps.
- d'un type de cancer du foie appelé « carcinome hépatobiliaire » qui ont déjà été traités par

un médicament appelé « sorafénib ».

- d'un type de cancer de la thyroïde appelé « carcinome différencié de la thyroïde ». CABOMETYX est utilisé lorsque le cancer s'est propagé aux tissus avoisinants ou à d'autres parties du corps. Ces patients :
 - ont déjà été traités par des médicaments anticancéreux et;
 - ne répondent plus à un traitement par l'iode radioactif ou ne peuvent recevoir un traitement par l'iode radioactif.

Comment CABOMETYX agit-il?

CABOMETYX est un inhibiteur multikinase. Il agit en bloquant l'action de protéines appelées « récepteurs à activité tyrosine kinase » (RTK). Les RTK interviennent dans la croissance des cellules et le développement de nouveaux vaisseaux sanguins. Ces protéines peuvent être présentes en grande quantité dans les cellules cancéreuses. En bloquant leur action, CABOMETYX peut ralentir la vitesse de croissance de la tumeur et aider à bloquer l'irrigation sanguine dont la tumeur a besoin, ce qui peut retarder le moment où le cancer s'aggraverait.

Quels sont les ingrédients de CABOMETYX?

Ingrédients médicinaux : (S)-malate de cabozantinib

Ingrédients non médicinaux : Dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de titane et triacétine

Sous quelles formes se présente CABOMETYX?

Comprimés : cabozantinib (sous forme de (S)-malate de cabozantinib) à 20 mg, à 40 mg et à 60 mg

Ne prenez pas CABOMETYX si :

Vous êtes allergique au cabozantinib ou à tout autre ingrédient de ce médicament, dont le lactose anhydre.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre CABOMETYX. Informez-le de tous vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous avez une tension artérielle élevée et certaines de ses complications, dont la séparation des couches qui composent la paroi d'une artère (dissection artérielle);
- vous souffrez d'une maladie du cœur;
- vous avez la diarrhée;
- vous présentez des saignements inhabituels ou avez déjà présenté des saignements, y compris du sang dans les selles, dans les vomissements ou dans les crachats;
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale, y compris en chirurgie dentaire. Vous devez arrêter le traitement par CABOMETYX au moins 28 jours avant une intervention chirurgicale programmée;
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins, notamment une augmentation de la quantité de protéines dans votre urine;
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin (par exemple la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse, une diverticulite ou une appendicite);
- vous avez eu un caillot de sang dans la jambe, les poumons ou le foie, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque;

- vous avez un trouble cardiaque, quel qu'il soit, ce qui inclut des battements de cœur irréguliers, un allongement de l'intervalle QT ou encore des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou de mort subite cardiaque à moins de 50 ans;
- vous avez des problèmes de glande thyroïde;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Évitez de devenir enceinte durant votre traitement par CABOMETYX, car il peut avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître.
 - Les femmes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les quatre mois qui suivront la dernière dose de CABOMETYX.
 - Consultez votre professionnel de la santé pour vous informer des méthodes contraceptives qui peuvent vous convenir.
 - Si vous devenez enceinte ou pensez l'être, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé;
- vous êtes un homme et avez une partenaire de sexe féminin apte à procréer. Votre partenaire doit éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par CABOMETYX.
 - Vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant votre traitement par CABOMETYX et pendant les quatre mois qui suivront l'administration de votre dernière dose.
 - Si votre partenaire devient enceinte pendant votre traitement par CABOMETYX, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.
- vous allaitez ou prévoyez le faire. On ne sait pas si CABOMETYX passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas au cours du traitement et pendant les quatre mois qui suivront la dernière dose de CABOMETYX.

Autres mises en garde à connaître

- CABOMETYX en association avec le nivolumab peut causer une **insuffisance surrénalienne**. Ce trouble survient quand les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment de l'hormone appelée « cortisol ». Si vous présentez une insuffisance surrénalienne, vous pourriez avoir besoin de prendre d'autres médicaments.
- **Examens et analyses** : Vous aurez des rendez-vous réguliers avec un professionnel de la santé avant et pendant votre traitement par CABOMETYX. Lors de ces rendez-vous, votre professionnel de la santé pourrait :
 - vérifier votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle. Vous pourriez aussi devoir passer un électrocardiogramme.
 - examiner votre bouche et votre mâchoire.
 - demander des analyses de sang. Les résultats de ces analyses informeront votre professionnel de la santé sur les effets de CABOMETYX sur votre sang, votre glande thyroïde et votre foie.

Conduite automobile et utilisation de machines : Avant d'exécuter des tâches qui peuvent exiger une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à CABOMETYX. Si vous avez des étourdissements ou si vous ressentez de la faiblesse ou de la fatigue, évitez de conduire, d'utiliser des outils ou de faire fonctionner des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CABOMETYX :

- les médicaments qui traitent les infections fongiques comme l'itraconazole, le kétoconazole et le posaconazole;

- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme l'érythromycine, la clarithromycine et la rifampicine;
- les médicaments contre les allergies comme la fexofénadine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les crises convulsives comme la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital;
- les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), parfois utilisées pour traiter la dépression ou un état associé à la dépression comme l'anxiété;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang comme la warfarine, le dabigatran et l'étéxilate;
- les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle élevée ou traiter d'autres troubles cardiaques comme l'ambrisentan, l'aliskirène, le talinolol, la digoxine et le tolvaptan;
- les médicaments contre le diabète comme la saxagliptine et la sitagliptine;
- les médicaments utilisés pour traiter la goutte comme la colchicine;
- les médicaments utilisés pour traiter le VIH ou le sida comme l'éfavirenz, le ritonavir, le maraviroc et l'emtricitabine;
- les médicaments utilisés pour faire baisser un taux de cholestérol élevé dans le sang ou pour éliminer des substances appelées « acides biliaires » dans l'organisme comme la cholestyramine et le cholestagel;
- les médicaments pouvant allonger l'intervalle QT de votre cœur comme certains médicaments utilisés pour traiter des troubles cardiaques, la psychose, la dépression, la douleur, les infections ou d'autres problèmes de santé;
- les médicaments pouvant avoir un effet sur le taux d'électrolytes dans votre corps comme certains diurétiques, laxatifs, lavements et corticostéroïdes.

Comment prendre CABOMETYX :

- Prenez toujours CABOMETYX en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez CABOMETYX une fois par jour, l'estomac vide. Ne mangez pas au moins 2 heures avant de prendre votre dose et au moins 1 heure après l'avoir prise.
- Avalez les comprimés entiers avec un grand verre d'eau (au moins 8 onces [235 mL]).
- **N'écrasez pas** les comprimés.
- Prenez votre médicament à peu près à la même heure tous les jours.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse, ne mangez pas de pamplemousse et ne prenez aucun supplément contenant du pamplemousse pendant votre traitement par CABOMETYX.
- N'arrêtez pas de prendre CABOMETYX sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé.
- Si vous prenez CABOMETYX avec le nivolumab :
 - Un professionnel de la santé vous administrera le nivolumab toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines, probablement le jour.
 - Prenez CABOMETYX l'estomac vide, préférablement le soir.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de CABOMETYX qui vous convient.

- Lorsque CABOMETYX est pris sans autre médicament, la dose habituelle chez l'adulte est de 60 mg une fois par jour.
- Lorsque CABOMETYX est pris avec le nivolumab, la dose habituelle pour un adulte est de 40 mg une fois par jour.

Votre médecin pourrait ajuster votre dose, interrompre temporairement votre traitement (pour le

reprendre ensuite à la même dose ou à une dose différente) ou arrêter définitivement votre traitement si :

- vous devez subir une chirurgie;
- vous prenez certains autres médicaments;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous présentez certains effets secondaires pendant le traitement par CABOMETYX; ou
- votre maladie s'aggrave.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de CABOMETYX, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose et qu'il reste :

- moins de 12 heures avant la dose suivante, prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne tentez pas de rattraper une dose oubliée.
- 12 heures ou plus avant la dose suivante, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CABOMETYX?

Lorsque vous prenez CABOMETYX, vous pourriez avoir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Altération du goût
- Toux
- Diminution de l'appétit
- Difficulté à parler, voix rauque
- Étourdissements, évanouissement
- Sécheresse de la peau et de la bouche
- Fatigue, insomnie
- Fièvre
- Perte de cheveux
- Maux de tête
- Brûlures d'estomac (remontée d'acide gastrique)
- Douleur aux bras, aux jambes et aux articulations, spasmes musculaires
- Éruption cutanée ou rougeur et petites ecchymoses sur la peau, taches violettes à rouges surélevées sur la peau (y compris des grosseurs ou des plaies ouvertes).
- Rougeur, enflure ou douleur à la bouche ou à la gorge
- Bourdonnements dans les oreilles
- Essoufflement
- Maux d'estomac, y compris diarrhée, nausée, vomissements, constipation, indigestion et douleur abdominale
- Enflure des jambes ou des mains
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Faiblesse
- Faiblesse ou engourdissement des mains ou des pieds

- Perte de poids

CABOMETYX peut fausser les résultats de vos analyses de sang et d'urine. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment vous devrez subir des analyses de sang ou d'urine et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réaction cutanée main-pied : rougeur, ampoules, douleur à la paume des mains ou à la plante des pieds	X		
Ascite (liquide dans l'abdomen) : douleur abdominale, sensation de satiété, nombril aplati ou saillant, gain de poids, essoufflement		X	
Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête, troubles de la vue, nausée, vomissements	X		
Anémie (faible concentration de globules rouges et d'hémoglobine) : fatigue, pâleur de la peau, essoufflement, perte d'énergie, faiblesse	X		
Hypothyroïdie (glande thyroïde fonctionnant au ralenti) : changement de la fréquence cardiaque, de l'appétit ou du poids, fatigue, constipation, sensation de froid, sécheresse de la peau, enflure à la base du cou (devant)		X	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : perte d'énergie, fatigue, faiblesse ou crampes musculaires, crises convulsives	X		
Hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang) : faiblesse musculaire, coma, douleur dans les os, fractures	X		

Hypomagnésémie (faible taux de magnésium dans le sang) : nausée, vomissements, faiblesse, spasmes musculaires, tremblements	X		
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, crampes	X		
Diminution des lymphocytes (faible taux de globules blancs) : ganglions lymphatiques enflés, articulations enflées et douloureuses, éruption cutanée	X		
Protéinurie (trop grande quantité de protéines dans les urines) : enflure des mains, des pieds ou du visage	X		
Hyperthyroïdie (taux élevé d'hormones thyroïdiennes) : anxiété ou nervosité, perte de poids, selles molles et fréquentes, essoufflement, sensation de chaleur, et possibilité de sentir le cœur qui cogne, qui martèle ou qui bat trop vite		X	
Taux élevés d'enzymes hépatiques (alanine transaminase, aspartate transaminase) ou de bilirubine dans le sang : nausées, vomissements, perte de poids, fatigue, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, démangeaisons		X	
FRÉQUENT			
Thromboembolie (caillot de sang dans une veine ou une artère) : douleur ou sensibilité ou enflure dans un bras ou une jambe, peau rouge ou chaude, froideur, fourmillements ou engourdissement, pâleur de la peau, douleurs ou spasmes musculaires, faiblesse			X
Hémorragie sévère (saignement) : vomissements de sang, selles noires, sang dans les urines, maux de tête, expectorations (crachement) de sang			X

Perforation gastro-intestinale (déchirure au niveau de l'estomac ou de la paroi abdominale) : douleur au ventre, mal de cœur, vomissements, constipation, fièvre			X
Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) : engourdissement et picotements dans les mains, les pieds ou les lèvres, crampes ou spasmes musculaires, sensation de tête légère, rythme cardiaque lent	X		
Déshydratation (état qui survient lorsqu'on perd plus de liquides qu'on en ingère) : soif, maux de tête, perte d'appétit, fatigue, faiblesse, envie d'uriner moins fréquente, urines foncées	X		
Thrombopénie (faible nombre de plaquettes dans le sang) : ecchymoses se manifestant facilement, saignement des gencives, saignement de nez, saignement plus abondant que la normale	X		
Encéphalopathie hépatique (diminution des fonctions cérébrales en raison de problèmes au foie) : modification de la vigilance, confusion, sautes d'humeur ou changement de personnalité, désorientation, perturbation des habitudes de sommeil, perte de conscience, coma		X	
Insuffisance surrénalienne (quand les glandes surrénales ne produisent pas assez de cortisol) : fatigue, assombrissement de la couleur de la peau, faible tension artérielle accompagnée d'étourdissements ou d'évanouissement, douleurs musculaires et articulaires, envies de sel		X	

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et réactions liées à la perfusion (réactions allergiques graves) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, difficulté à avaler, démangeaison des yeux et larmolement, maux de cœur et envie de vomir (ces effets secondaires sont possibles lorsque CABOMETYX est pris avec le nivolumab)		X	
PEU FRÉQUENT			
Convulsions : crises convulsives, maux de tête, confusion ou difficulté à se concentrer			X
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation de pression ou d'oppression entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse et, parfois, battements du cœur irréguliers			X
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine en respirant ou toux, confusion, toux pouvant produire des expectorations, fatigue, fièvre, transpiration et grands frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement		X	

Accident vasculaire cérébral (hémorragie ou caillot de sang au cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotement soudain du visage, des bras ou des jambes, surtout d'un côté du corps, mal de tête soudain, vision floue, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			X
Fistule anale (formation anormale d'un conduit entre l'anus et une autre partie du corps) : douleur et enflure autour de l'anus, douleur durant l'évacuation des selles, saignement, écoulement anal sanguinolent ou malodorant, fièvre, frissons	X		
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur à l'abdomen qui persiste ou qui s'aggrave en position allongée, nausée, vomissements	X		
Lésion du foie (y compris l'insuffisance hépatique) : coloration jaune de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur à l'abdomen, nausée, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, bleus (ecchymoses), perte de poids (effets potentiellement mortels)			X
Hépatite cholestatique (diminution de l'écoulement de la bile par le foie) : coloration jaune de la peau ou des yeux	X		
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur aiguë dans la poitrine, crachement de sang, essoufflement soudain			X
Épanchement pleural (accumulation de liquide autour des poumons) : douleur dans la poitrine, toux sèche, fièvre, difficulté à respirer, essoufflement			X

Ostéonécrose (lésions osseuses de la mâchoire) : douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire, enflure ou plaies à l'intérieur de la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, ou dent qui bouge		X	
Complication de plaie : plaie qui ne guérit pas		X	
Thyroïdite (enflure ou inflammation de la glande thyroïde) : inquiétude, irritabilité, anxiété ou nervosité, insomnie, fatigue, perte de poids, augmentation de l'appétit, tremblements		X	
TRÈS RARE			
Dissection artérielle (séparation des couches qui composent la paroi d'une artère) : douleur sévère soudaine dans le dos, la poitrine ou l'abdomen		X	
Anévrisme artériel (poche qui se forme sur la paroi d'une artère, notamment dans la poitrine, les bras, les jambes, le cœur et le cerveau) : les symptômes varient selon la partie du corps où l'anévrisme apparaît. Symptômes possibles : toux, crachement de sang, forte douleur dans le haut du cou ou dans le dos en l'absence de blessure, difficulté à avaler, voix rauque, sensation de pulsation anormale dans la poitrine ou l'abdomen		X	
FRÉQUENCE INCONNUE Allongement de l'intervalle QT (un signal anormal du cœur) : battements de cœur irréguliers, évanouissement, perte de conscience			X
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : maux de tête, confusion, convulsions (crise convulsive), troubles de la vue			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné

ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver le médicament à une température de 15 à 25 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CABOMETYX :

Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant, à www.ipсен.ca, ou encore en composant le 1-855-215-2288.

Le présent feuillet a été rédigé par Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 14 septembre 2022