ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé
CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé
CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé
Un comprimé pelliculé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg de cabozantinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 15,54 mg de lactose.

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé
Un comprimé pelliculé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 40 mg de cabozantinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 31,07 mg de lactose.

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé
Un comprimé pelliculé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 60 mg de cabozantinib.

Excipient à effet notoire
Chaque comprimé pelliculé contient 46,61 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé
Comprimés jaunes, ronds, non sécables et portant la mention « XL » d'un côté et « 20 » de l'autre côté.

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé
Comprimés jaunes, triangulaires, non sécables et portant la mention « XL » d'un côté et « 40 » de l'autre côté.

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé
Comprimés jaunes, ovales, non sécables et portant la mention « XL » d'un côté et « 60 » de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Carcinome à cellules rénales (CCR)

CABOMETYX est indiqué en monothérapie dans le carcinome à cellules rénales avancé :
- en traitement de première ligne chez les patients adultes avec un pronostic intermédiaire ou défavorable (voir rubrique 5.1),
- chez les patients adultes après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (voir rubrique 5.1).

CABOMETYX, en association avec le nivolumab, est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

CABOMETYX est indiqué en monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib.

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)
CABOMETYX est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par CABOMETYX doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de l'administration des traitements anticancéreux.

Posologie
Les comprimés de CABOMETYX et les gélules de cabozantinib ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas interchangeables (voir rubrique 5.2).

CABOMETYX en monothérapie
Dans le CCR, CHC et CTD, la dose recommandée de CABOMETYX est de 60 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

CABOMETYX en association avec le nivolumab dans le CCR avancé en première ligne
La dose recommandée de CABOMETYX est de 40 mg une fois par jour en association avec le nivolumab administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines **ou** de 480 mg toutes les 4 semaines. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le nivolumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie (voir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour la posologie du nivolumab).

Modifications du traitement
La prise en charge des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la dose (voir tableau 1).
En cas de réduction de la dose en monothérapie, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour.
Lorsque CABOMETYX est administré en association avec le nivolumab, il est recommandé de réduire la dose de CABOMETYX à 20 mg une fois par jour, puis à 20 mg tous les deux jours (voir le RCP du nivolumab pour la modification de traitement recommandée pour le nivolumab).

Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade ≥ 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE). Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables.

En cas d'oubli d'une dose, le patient ne doit pas prendre la dose omise si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures.

Tableau 1 – Recommandations pour l'adaptation des doses de CABOMETYX en cas d'effets indésirables

Effets indésirables et sévérité (Grade CTCAE)	**Adaptation du traitement**
Effets indésirables de grade 1 et grade 2 qui sont tolérables et facilement contrôlables.	Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire. Instaurer une prise en charge médicale adaptée si nécessaire
Effets indésirables de grade 2 qui sont intolérables et qui ne peuvent pas être contrôlés avec une diminution de la dose ou un traitement symptomatique	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade ≤ 1. Instaurer une prise en charge médicale adaptée Considérer la reprise du traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de grade 3 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade ≤ 1. Instaurer une prise en charge médicale adaptée Reprendre le traitement à une dose réduite
Effets indésirables de grade 4 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Si résolution de l'effet indésirable à un Grade ≤ 1, reprendre le traitement à une dose réduite. Si absence d'amélioration de l'effet indésirable, arrêt définitif du traitement.
Élévations des enzymes hépatiques chez les patients atteints de CCR traités par CABOMETYX en association avec le nivolumab	
ALAT ou ASAT> 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) mais ≤10 fois la LSN et une bilirubine totale < 2 fois la LSN	Interrompre CABOMETYX et le nivolumab jusqu'à ce que ces effets indésirables régressent jusqu'à un Grade ≤ 1. Une corticothérapie peut être envisagée si une réaction à médiation immunitaire est suspectée (voir le RCP du nivolumab). Une reprise du traitement avec un seul médicament ou une reprise séquentielle avec les deux médicaments après le retour à la normale peut être envisagée. En cas de reprise du traitement par le nivolumab, consulter le RCP du nivolumab.
ALAT ou ASAT> 10 fois la LSN ou> 3 fois la LSN et une bilirubine totale ≥ 2 fois la LSN	Arrêter définitivement CABOMETYX et le nivolumab. Une corticothérapie peut être envisagée en cas de suspicion de réaction à médiation immunitaire (voir le RCP du nivolumab).

Note : les grades de sévérité sont conformes avec la nomenclature du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Médicaments concomitants

Les médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 doivent être utilisés avec prudence et l'utilisation régulière de médicaments qui sont de puissants inducteurs de CYP3A4 doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Le choix d'un autre médicament concomitant n'ayant pas ou peu de potentiel d'induction ou d'inhibition du CYP3A4 doit être envisagé.

Populations particulières

Population âgée
Aucune adaptation de la dose de cabozantinib n'est requise chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Origine ethnique
Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale
Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère étant donné que la sécurité et l'efficacité du cabozantinib n'ont pas été établies dans cette population.

Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. Les données disponibles étant limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Une surveillance étroite de la tolérance générale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). En l'absence de données cliniques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), l'utilisation du cabozantinib n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance cardiaque
Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du cabozantinib chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.

Mode d'administration
CABOMETYX est à usage oral. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans les écraser. Il convient d'informer les patients qu'ils ne doivent rien manger au moins 2 heures avant, et jusqu'à 1 heure après, la prise de CABOMETYX.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme la plupart des effets indésirables surviennent au début du traitement, le médecin doit surveiller le patient de façon rapprochée pendant les 8 premières semaines de traitement afin de déterminer si une adaptation de la dose est nécessaire. Les effets indésirables qui généralement surviennent précocement sont : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombopénie, hypertension, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, protéinurie et effets gastro-intestinaux (douleur abdominale, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhée et vomissements).

La prise en charge des effets indésirables suspectés peut nécessiter une réduction de la posologie ou une interruption temporaire du traitement par cabozantinib (voir rubrique 4.2) :

Dans le carcinome à cellules rénales après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), une réduction de la dose et une interruption du traitement liées à un effet indésirable (EI) sont survenues respectivement chez 59,8 % et 70 % des patients du groupe traité par le cabozantinib dans l'étude clinique pivot (METEOR). Deux réductions de doses ont été nécessaires chez 19,3 % des patients. Le délai médian était de 55 jours jusqu'à la première réduction de dose et de 38 jours jusqu'à la première interruption de traitement.

Dans le carcinome à cellules rénales non traité antérieurement, une réduction de la dose et une interruption du traitement sont survenues respectivement chez 46 % et 73 % des patients traités par cabozantinib, au cours de l'étude clinique (CABOSUN).

Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab en première ligne du carcinome à cellules rénales avancé, une réduction de la posologie et une interruption du traitement par cabozantinib en raison d'un EI sont survenues, respectivement, chez 54,1 % et 73,4 % des patients de l'essai clinique (CA2099ER). Deux réductions de la posologie ont été nécessaires chez 9,4 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première réduction de posologie était de 106 jours et de 68 jours jusqu'à la première interruption de traitement.

Dans le carcinome hépatocellulaire, après un traitement systémique antérieur, des réductions de dose ou des interruptions de traitement sont survenues chez respectivement 62 % et 84 % des patients de l'étude clinique CELESTIAL traités par cabozantinib. Deux réductions de dose successives ont été nécessaires chez 33 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première réduction de dose était de 38 jours et de 28 jours jusqu'à la première interruption de traitement. Une surveillance renforcée est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

Dans le carcinome thyroïdien différencié, des réductions de dose et des interruptions de traitement sont survenues chez respectivement 67 % et 71 % des patients de l'étude clinique (COSMIC-311) traités par cabozantinib. Deux réductions de dose successives ont été nécessaires chez 33 % des patients. Le délai médian était de 57 jours jusqu'à la première réduction de dose et de 38,5 jours jusqu'à la première interruption de dose.

Hépatotoxicité

Des anomalies des tests de la fonction hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine) ont été fréquemment observées chez les patients traités par cabozantinib. Il est recommandé de pratiquer des tests de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) avant l'initiation du traitement par cabozantinib et d'effectuer une surveillance attentive au cours du traitement. Chez les patients présentant une détérioration de la fonction hépatique considérée comme liée au traitement par cabozantinib (c'est-à-dire lorsqu'aucune autre cause n'est identifiée), il convient de suivre les recommandations d'adaptation de posologie figurant dans le Tableau 1 (voir rubrique 4.2).

Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab chez les patients atteints de CCR avancé, des augmentations des ALAT et ASAT de grades 3 et 4 ont été plus fréquemment rapportées comparativement au cabozantinib en monothérapie (voir rubrique 4.8). Les enzymes hépatiques doivent être surveillées avant le début du traitement et régulièrement tout au long du traitement. Les recommandations de prise en charge médicale pour les deux médicaments doivent être suivies (voir rubrique 4.2 et consulter le RCP du nivolumab).

De rares cas de syndrome de raréfaction des voies biliaires ont été rapportés. Tous les cas sont survenus chez des patients ayant reçu des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, avant ou en même temps que le traitement par le cabozantinib.

Le cabozantinib est éliminé principalement par voie hépatique. Une surveillance accrue de la tolérance générale est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir également les rubriques 4.2 et 5.2). Une proportion relative plus élevée de patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) a développé une encéphalopathie hépatique au cours du traitement par cabozantinib. Le cabozantinib n'est pas recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C, voir rubrique 4.2).

Encéphalopathie hépatique

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une encéphalopathie hépatique a été rapportée plus fréquemment dans le groupe cabozantinib que dans le groupe placebo. Le cabozantinib a été associé à des diarrhées, des vomissements, une diminution de l'appétit et des anomalies électrolytiques. En cas de CHC chez des patients avec altération hépatique, ces effets non-hépatiques peuvent être des facteurs déclenchants du développement d'une encéphalopathie hépatique. Les signes et symptômes d'encéphalopathie hépatique doivent être surveillés chez les patients.

Perforations et fistules

Des cas graves de perforations gastro-intestinales (GI) et de fistules, parfois d'issue fatale, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients qui souffrent de maladies inflammatoires de l'intestin (par exemple maladie de Crohn, colite ulcéreuse, péritonite, diverticulite ou appendicite), d'une infiltration

tumorale du tractus digestif, ou qui présentent des complications d'une chirurgie digestive antérieure (en particulier quand elle est associée à une cicatrisation tardive ou incomplète), doivent être attentivement évalués avant le début d'un traitement par le cabozantinib par la suite, ces patients doivent être surveillés de façon rapprochée afin de détecter les symptômes éventuels de perforations et de fistules, y compris d'abcès et de septicémie. Une diarrhée persistante ou récurrente pendant le traitement peut être un facteur de risque de fistule anale. Le traitement par le cabozantinib doit être interrompu chez les patients présentant une perforation GI ou une fistule qui ne peut être prise en charge de façon appropriée.

Troubles gastro-intestinaux (GI)
La diarrhée, les nausées/vomissements, la diminution de l'appétit et la stomatite /douleur buccale figurent parmi les effets indésirables GI les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Une prise en charge médicale précoce, comprenant des soins de support par antiémétiques, antidiarrhéiques ou antiacides, doit être instaurée pour éviter la déshydratation, les déséquilibres électrolytiques et la perte de poids. L'interruption ou la réduction de la dose, ou l'arrêt définitif du cabozantinib, doivent être envisagés en cas d'effets indésirables GI significatifs persistants ou récurrents (voir Tableau 1).

Événements thromboemboliques
Des événements thromboemboliques veineux, dont des embolies pulmonaires, et des événements thromboemboliques artériels, parfois fatals, ont été observés avec le cabozantinib. Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque ou ayant des antécédents d'événements thromboemboliques. Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des cas de thrombose de la veine porte ont été observés avec le cabozantinib, dont un événement fatal. Les patients ayant des antécédents d'envahissement de la veine porte semblaient présenter un risque accru de développer une thrombose de la veine porte. Le traitement par le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique cliniquement significative.

Hémorragies
Des hémorragies sévères, parfois fatales, ont été observées avec le cabozantinib. Les patients ayant des antécédents de saignements sévères doivent faire l'objet d'une évaluation minutieuse avant d'initier un traitement par le cabozantinib. Le cabozantinib ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou sont à risque de présenter une hémorragie sévère.
Au cours l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des événements hémorragiques fatals ont été rapportés avec une incidence plus élevée avec le cabozantinib qu'avec le placebo. Les facteurs de risque prédisposant à une hémorragie sévère dans la population présentant un CHC avancé peuvent comprendre l'envahissement tumoral des principaux vaisseaux sanguins et la présence d'une cirrhose hépatique sous-jacente entraînant des varices œsophagiennes, une hypertension portale et une thrombopénie. L'étude CELESTIAL excluait les patients recevant un traitement concomitant par anticoagulant ou par agents antiplaquettaires. Les sujets présentant des varices non ou incomplètement traitées, avec saignement ou à risque élevé de saignement, étaient également exclus de cette étude. Au cours de l'étude du cabozantinib en association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER) les patients sous anticoagulants à des doses thérapeutiques étaient exclus.

Anévrismes et dissections artérielles
L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de cabozantinib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Thrombopénie
Au cours l'étude dans le CHC (CELESTIAL) et dans le CTD (COSMIC-311), des cas de thrombopénie et de diminution des plaquettes ont été rapportés. Le taux de plaquettes doit être surveillé au cours du traitement par cabozantinib et la dose doit être modifiée en fonction de la sévérité de la thrombopénie (voir Tableau 1).

Complications de la cicatrisation des plaies
Des cas de complications de la cicatrisation des plaies ont été observés avec le cabozantinib. Dans la mesure du possible, le traitement par le cabozantinib doit être arrêté au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire ou des soins dentaires invasifs. Après l'intervention chirurgicale, la décision de reprendre le traitement par le cabozantinib doit être

fondée sur l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du clinicien. Le cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent des complications de la cicatrisation nécessitant une intervention médicale.

Hypertension

Des cas d'hypertension, incluant une crise aigüe d'hypertension, ont été observés avec le cabozantinib. La tension artérielle doit être correctement contrôlée avant l'instauration du traitement par le cabozantinib. Après l'initiation du cabozantinib, la tension artérielle doit être surveillée précocement et régulièrement, et traitée si nécessaire par un traitement antihypertenseur approprié. Si l'hypertension persiste malgré le traitement antihypertenseur, le traitement par cabozantinib doit être arrêté jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée, après quoi le traitement par le cabozantinib peut être repris à une dose réduite. Le cabozantinib doit être arrêté en cas d'hypertension sévère et persistante, malgré le traitement antihypertensif et la réduction de la dose de cabozantinib. En cas de crise hypertensive avérée, le traitement par cabozantinib doit être arrêté.

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ont été observés avec le cabozantinib. Un examen de la cavité buccale doit être effectué avant l'initiation du cabozantinib et régulièrement pendant le traitement par le cabozantinib. La pratique des règles d'hygiène bucco-dentaire doit être recommandée aux patients. Dans la mesure du possible, le traitement par le cabozantinib doit être suspendu au moins 28 jours avant une chirurgie dentaire programmée ou des soins dentaires invasifs. La prudence s'impose chez les patients recevant des produits associés à des ONM, tels que les bisphosphonates. Le traitement par le cabozantinib doit être interrompu chez les patients qui développent une ONM.

Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP)

Des cas de syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP ou syndrome main-pied) ont été observés avec le cabozantinib. Dans les cas de SEPP sévères, il faut envisager l'arrêt du traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib pourra être repris à une dose plus faible après résolution du SEPP à un grade 1.

Protéinurie

Des cas de protéinurie ont été observés avec le cabozantinib. Le taux de protéines dans les urines doit être surveillé régulièrement pendant le traitement par cabozantinib. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), ont été observés avec le cabozantinib. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant des symptômes tels que des convulsions, des maux de tête, des troubles visuels, une confusion ou une altération des fonctions mentales. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté chez les patients qui présentent un SEPR.

Prolongation de l'intervalle QT

Le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des traitements antiarythmiques ou chez les patients ayant des maladies cardiaques préexistantes, une bradycardie **ou** une anomalie électrolytique. Pendant le traitement par cabozantinib, une surveillance régulière de l'ECG et des électrolytes (calcémie, kaliémie et magnésémie) doit être envisagée.

Dysfonctionnement thyroïdien

Une exploration biologique de la fonction thyroïdienne est recommandée chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les patients avec une hypothyroïdie ou une hyperthyroïdie préexistante doivent être traités conformément à la pratique médicale courante avant le début du traitement par le cabozantinib. Pendant le traitement par le cabozantinib, tous les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de dysfonctionnement thyroïdien. La fonction thyroïdienne doit être surveillée régulièrement tout au long du traitement par le cabozantinib. Les patients qui développent un dysfonctionnement thyroïdien doivent être traités conformément à la pratique médicale courante.

Anomalies biologiques

Le cabozantinib a été associé à une incidence accrue d'anomalies électrolytiques (incluant hypo- et hyperkaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, hyponatrémie). Des cas d'hypocalcémie ont été

observés avec le cabozantinib à une fréquence plus élevée et/ou une sévérité plus importante (incluant des grades 3 et 4) chez les patients atteints d'un cancer de la thyroïde par rapport aux patients atteints d'autres cancers. Il est recommandé de surveiller les paramètres biochimiques au cours du traitement par cabozantinib et d'instaurer, si nécessaire, un traitement correctif approprié selon les référentiels de pratique clinique. Des cas d'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant un CHC peuvent être attribués au développement de troubles électrolytiques. L'interruption du traitement ou la réduction de la dose, ou l'arrêt définitif du cabozantinib, doivent être envisagés en cas d'anomalies significatives, persistantes ou récurrentes (voir Tableau 1).

Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4

Le cabozantinib est un substrat du CYP3A4. L'administration concomitante de cabozantinib et de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique du cabozantinib. La prudence est requise lorsque le cabozantinib est administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante du cabozantinib et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution de la concentration plasmatique du cabozantinib. Il faut donc éviter l'administration prolongée de puissants inducteurs du CYP3A4 avec le cabozantinib (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Substrats de la P-glycoprotéine

Dans un système de dosage bi-directionnel utilisant les cellules MDCK-MDRI, le cabozantinib a été un inhibiteur (CI50 = 7,0 µM), mais pas un substrat, des activités de transport de la P-glycoprotéine (P-gp). Il est donc possible que le cabozantinib puisse augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de mettre en garde les patients quant à la prise de substrats de la P-gp (par ex., fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant leur traitement par cabozantinib (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la MRP2

L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MRP2 (par ex. ciclosporine, éfavirenz, emtricitabine) (voir rubrique 4.5).

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur le cabozantinib

Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

L'administration de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, à la dose de 400 mg par jour pendant 27 jours à des volontaires sains a diminué (de 29 %) la clairance du cabozantinib et a augmenté de 38 % l'exposition après une dose unique de cabozantinib (ASC : Aire Sous la Courbe). Par conséquent, la co-administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex., ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromomycine, jus de pamplemousse) et du cabozantinib doit être envisagée avec prudence.

L'administration de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant 31 jours à des volontaires sains a augmenté (de 4,3 fois) la clairance du cabozantinib et a diminué de 77 % la concentration plasmatique après une dose unique de cabozantinib (ASC). La co-administration régulière de puissants inducteurs du CYP3A4 (par ex., phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*]) et du cabozantinib doit donc être évitée.

Agents modifiant le pH gastrique
La co-administration d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) comme l'ésoméprazole (40 mg par jour pendant 6 jours) et d'une dose unique de 100 mg de cabozantinib à des volontaires sains n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la concentration plasmatique de cabozantinib (ASC). Aucune adaptation de la dose n'est requise en cas de co-administration d'agents modifiant le pH gastrique (par ex., IPP, antagonistes du récepteur H2 et antiacides) et de cabozantinib.

Inhibiteurs de la MRP2
Les données *in vitro* démontrent que le cabozantinib est un substrat de la MRP2. L'administration d'inhibiteurs de la MRP2 peut donc entraîner des augmentations des concentrations plasmatiques de cabozantinib.

Agents chélateurs des sels biliaires
Les agents chélateurs des sels biliaires, comme la cholestyramine et le cholestagel, peuvent interagir avec le cabozantinib et avoir un effet sur l'absorption (ou la réabsorption), pouvant potentiellement réduire son exposition (voir rubrique 5.2). La signification clinique de ces interactions potentielles est inconnue.

Effet du cabozantinib sur d'autres médicaments :
L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs n'a pas été étudié. Sachant qu'un effet sur les contraceptifs ne peut être exclu, une méthode de contraception supplémentaire, telle qu'une méthode de contraception mécanique, est recommandée.
L'effet du cabozantinib sur la pharmacocinétique de la warfarine n'a pas été évalué. Une interaction avec la warfarine est possible. Dans le cas de cette association médicamenteuse, les valeurs de l'INR doivent être surveillées.

Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp)
Des tests de transports bidirectionnels réalisés sur des cellules MDCK-MDR1, ont montré que le cabozantinib était inhibiteur (CI50 = 7,0 µM) de la P-gp, sans être un substrat de la P-gp. Il est donc possible que le cabozantinib augmente les concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp co-administrés. Il convient donc de déconseiller aux patients d'utiliser des substrats de la P-gp (par ex., fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) pendant leur traitement par cabozantinib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en capacité de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes
Il convient de conseiller aux femmes en capacité de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement sous cabozantinib. Les partenaires de sexe féminin de patients de sexe masculin traités par cabozantinib doivent également éviter de tomber enceintes. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées par les patients de sexes masculin et féminin et par leurs partenaires pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement. Sachant que les contraceptifs oraux ne peuvent pas être considérés comme des « méthodes efficaces de contraception », ils doivent être utilisés avec une autre méthode, telle qu'une méthode de contraception mécanique (voir rubrique 4.5).

Grossesse
Aucune étude n'a été réalisée sur des femmes enceintes traitées par cabozantinib. Des études sur des animaux ont mis en évidence des effets embryo-fœtaux et tératogènes (voir rubrique 5.3). On ne connaît pas le risque potentiel pour l'homme. Le cabozantinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec ce composé.

Allaitement
On ne sait pas si le cabozantinib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu du danger potentiel pour le nourrisson, les patientes doivent arrêter d'allaiter pendant le traitement par cabozantinib, et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement.

Fertilité
On ne dispose d'aucune donnée sur la fertilité humaine. Les résultats de tolérance pré-clinique indiquent que la fertilité masculine et féminine pourrait être compromise par le traitement par cabozantinib (voir rubrique 5.3). Il est recommandé aux hommes et aux femmes en âge de procréer de prendre conseil afin d'envisager des stratégies de préservation de la fertilité avant de démarrer le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le cabozantinib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des effets indésirables comme la fatigue et la faiblesse ont été associés au cabozantinib. La prudence est donc requise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Cabozantinib en monothérapie
Résumé du profil de sécurité
Dans la population atteinte de CCR, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) sont : pneumonie, douleur abdominale, diarrhée, nausée, hypertension, embolie, hyponatrémie, embolie pulmonaire, vomissement, déshydratation, fatigue, asthénie, appétit diminué, thrombose veineuse profonde, sensation vertigineuse, hypomagnésémie et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (SEPP).

Dans la population atteinte de CCR, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (survenus chez au moins 25 % des patients), incluent : diarrhée, fatigue, nausée, appétit diminué, SEPP, hypertension, poids diminué, vomissement, dysgueusie, constipation, élévation des ASAT. L'hypertension a été observée plus fréquemment dans la population présentant un carcinome rénal non traité antérieurement (67 %) par rapport aux patients présentant un carcinome rénal après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (37 %).

Dans la population atteinte de CHC, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) sont : encéphalopathie hépatique, asthénie, fatigue, SEPP, diarrhée, hyponatrémie, vomissement, douleur abdominale et thrombocytopénie.

Dans la population atteinte de CHC, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (survenus chez au moins 25 % des patients), incluent : diarrhée, diminution de l'appétit, SEPP, fatigue, nausée, hypertension et vomissement.

Dans la population atteinte de CTD, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1%) sont : diarrhée, épanchement pleural, pneumonie, embolie pulmonaire, hypertension, anémie, thrombose veineuse profonde, hypocalcémie, ostéonécrose de la mâchoire, douleur, érythrodysesthésie palmo-plantaire, vomissement et atteinte de la fonction rénale.

Dans la population atteinte de CTD, les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus (survenus chez au moins 25 % des patients) sont diarrhée, érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), hypertension, fatigue, appétit diminué, nausée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée et hypocalcémie.

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables rapportés issus de l'ensemble des données des patients traités avec le cabozantinib en monothérapie dans le CCR, CHC et CTD (n=1128) ou rapportés lors de sa commercialisation sont listés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont listés par classe de système-organe MedDRA et par catégorie de fréquence.
Les fréquences sont calculées sur la base des effets indésirables tous grades confondus et sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (de ≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (de ≥ 1/1 000 à < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant

de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables (EI) rapportés au cours des études cliniques ou lors de la commercialisation chez les patients traités par cabozantinib en monothérapie

Infections et infestations	
Fréquent	abcès, pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	anémie, thrombocytopénie
Fréquent	neutropénie, lymphopénie
Affections endocriniennes	
Très Fréquent	hypothyroïdie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	appétit diminué, hypomagnésémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie
Fréquent	déshydratation, hypophosphatémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperbilirubinémie, hyperglycémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	dysgueusie, céphalées, sensation vertigineuse
Fréquent	neuropathie périphérique[a]
Peu fréquent	convulsion, accident cérébrovasculaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	acouphène
Affections cardiaques	
Peu fréquent	infarctus du myocarde aigu
Affections vasculaires	
Très fréquent	hypertension, hémorragie[b]*
Fréquent	thrombose veineuse[c],
Peu fréquent	crise aiguë d'hypertension, thrombose artérielle, embolie artérielle
Fréquence indéterminée	anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dysphonie, dyspnée, toux
Fréquent	embolie pulmonaire
Peu fréquent	pneumothorax
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée*, nausées, vomissements, stomatite, constipation, douleurs abdominales, dyspepsie
Fréquent	perforation gastro-intestinale*, pancréatite, fistule*, maladie de reflux gastro- œsophagien, hémorroïdes, douleur buccale, bouche sèche, dysphagie
Peu fréquent	glossodynie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	encéphalopathie hépatique*
Peu fréquent	hépatite cholestatique
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Très fréquent	érythrodysesthésie palmo-plantaire, rash
Fréquent	prurit, alopécie, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, couleur des cheveux modifiée, hyperkératose, érythème
Fréquence indéterminée	vasculite cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleurs des extrémités
Fréquent	spasmes musculaires, arthralgie
Peu fréquent	ostéonécrose de la mâchoire
Affections du rein et des voies urinaires	

Fréquent	protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, inflammation muqueuse, asthénie, œdème périphérique
Investigations[d]	
Très fréquent	poids diminué, élévation des ALAT, élévation des ASAT sériques
Fréquent	élévation des PAL sériques, GGT augmentée, créatinine sanguine augmentée, amylase augmentée, lipase augmentée, cholestérol sanguin augmenté, triglycérides sanguins augmentés
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Peu fréquent	complications de plaie[e]

* Voir rubrique 4.8 Description des effets indésirables sélectionnés pour plus d'informations.
a Incluant polyneuropathie ; la neuropathie périphérique est principalement sensitive.
b Incluant l'épistaxis comme effet indésirable le plus souvent rapporté.
c Toutes thromboses veineuses incluant la thrombose veineuse profonde
d Basé sur les effets indésirables rapportés
e Retard de cicatrisation, complication au site d'incision et déhiscence de la plaie

Cabozantinib en association avec le nivolumab dans le CCR avancé en première ligne
Résumé du profil de sécurité
Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab, se référer au RCP du nivolumab avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur le profil de sécurité du nivolumab en monothérapie, se référer au RCP du nivolumab.

Dans l'ensemble des données relatives au cabozantinib administré à la dose de 40 mg une fois par jour en association avec le nivolumab 240 mg toutes les deux semaines dans le traitement d'un CCR (n = 320), avec un suivi minimal de 16 mois, les effets indésirables graves les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) sont : diarrhée, pneumopathie inflammatoire, embolie pulmonaire, pneumonie, hyponatrémie, fièvre, insuffisance surrénalienne, vomissement, déshydratation.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) étaient : diarrhée, fatigue, érythrodysesthésie palmo-plantaire, stomatite, douleur musculosquelettique, hypertension, éruption cutanée, hypothyroïdie, appétit diminué, nausée, douleur abdominale. La majorité des effets indésirables était légers à modérés (grade 1 ou 2).

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables identifiés au cours des études cliniques avec le cabozantinib en association avec le nivolumab sont listés dans le tableau 3 par classe de système-organe MedDRA et par catégorie de fréquence.
Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (de ≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (de ≥ 1/1 000 à < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3: Effets indésirables du cabozantinib en association avec le nivolumab

Infections and infestations	
Très fréquent	infection des voies aériennes supérieures
Fréquent	pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	éosinophilie
Affections du système immunitaire	
Fréquent	hypersensibilité (y compris réaction anaphylactique)
Peu fréquent	réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion
Affections endocriniennes	
Très fréquent	hypothyroïdie, hyperthyroïdie
Fréquent	insuffisance surrénalienne
Peu fréquent	hypophysite, thyroïdite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	

Très fréquent	appétit diminué
Fréquent	déshydratation
Affections du système nerveux	
Très fréquent	dysgueusie, sensation vertigineuse, céphalée
Fréquent	neuropathie périphérique
Peu fréquent	Encéphalite auto-immune, syndrome de Guillain-Barré, syndrome myasthénique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	acouphène
Affections oculaires	
Fréquent	sécheresse oculaire, vision trouble
Peu fréquent	uvéite
Affections cardiaques	
Fréquent	fibrillation auriculaire, tachycardie
Peu fréquent	myocardite
Affections vasculaires	
Très fréquent	hypertension
Fréquent	thrombose[a]
Peu fréquent	embolie artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	dysphonie, dyspnée, toux
Fréquent	pneumopathie inflammatoire, embolie pulmonaire, épistaxis, épanchement pleural
Peu fréquent	pneumothorax
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, vomissement, nausée, constipation, stomatite, douleur abdominale, dyspepsie
Fréquent	colite, gastrite, douleur buccale, bouche sèche, hémorroïdes
Peu fréquent	pancréatite, perforation de l'intestin grêle[b], glossodynie
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	hépatite
Fréquence indéterminée	syndrome de raréfaction des voies biliaires[c]
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Très fréquent	érythrodysesthésie palmo-plantaire, éruption cutanée[d], prurit
Fréquent	alopécie, sécheresse cutanée, érythème, couleur des cheveux ou des poils modifiée
Peu fréquent	psoriasis, urticaire
Fréquence indéterminée	vasculite cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur musculosquelettique[e], arthralgie, spasmes musculaires,
Fréquent	arthrite
Peu fréquent	myopathie, ostéonécrose de la mâchoire, fistule
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent	protéinurie
Fréquent	insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë
Peu fréquent	néphrite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	fatigue, fièvre, œdème
Fréquent	douleur, douleur thoracique
Investigations[f]	

Très fréquent	ALAT augmentée, ASAT augmentée, hypophosphatémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hyperglycémie, lymphopénie, phosphatase alcaline augmentée, lipase augmentée, amylase augmentée, thrombopénie, créatinine augmentée, anémie, leucopénie, hyperkaliémie, neutropénie, hypercalcémie, hypoglycémie, hypokaliémie, bilirubine totale augmentée, hypermagnésémie, hypernatrémie, poids diminué
Fréquent	cholestérol sanguin augmenté, hypertriglycéridémie

Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau 3 peuvent ne pas être uniquement imputables au cabozantinib seul mais peuvent aussi être liées à la maladie sous-jacente ou au nivolumab administré en association.

[a] La thrombose est un terme 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 de la veine pelvienne, la thrombose de la veine cave, la thrombose veineuse, la thrombose veineuse d'un membre

[b] Des décès ont été signalés

[c] Exposition antérieure ou concomitante à un inhibiteur de points de contrôle immunitaire

[d] Eruption cutanée est un terme composite qui comprend dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite bulleuse, éruption cutanée avec exfoliation, éruption cutanée érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée maculo-papuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption d'origine médicamenteuse

[e] La douleur musculosquelettique est un terme composite qui comprend la dorsalgie, la douleur osseuse, la douleur musculosquelettique du thorax, la gêne musculosquelettique, la myalgie, la cervicalgie, les extrémités douloureuses, la douleur rachidienne

[f] Les fréquences des termes biologiques correspondent à la proportion de patients qui ont présenté une aggravation des résultats biologiques par rapport à la valeur initiale à l'exception du poids diminué, du cholestérol sanguin augmenté et de l'hypertriglycéridémie.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Les données pour les effets indésirables suivants sont issues de patients ayant reçu CABOMETYX en monothérapie par voie orale à la dose de 60 mg par jour dans les études pivots portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF, sur le CCR en première ligne, dans le CHC après un traitement systémique antérieure et dans le CTD chez les patients réfractaires ou non éligibles à l'iode radioactif (IRA) qui ont progressé pendant ou après un traitement systémique antérieur ou chez les patients ayant reçu CABOMETYX par voie orale à la dose de 40 mg par jour en association avec le nivolumab dans un CCR avancé en première ligne (section 5.1).

Perforations gastro-intestinales (GI) (voir rubrique 4.4)

Au cours de l'étude portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 0,9 % (3/331) des patients traités par cabozantinib. Ces effets étaient de Grade 2 ou 3. Le délai médian de survenue était de 10 semaines.

Au cours de l'étude portant sur le CCR non traité antérieurement (CABOSUN), des perforations gastro-intestinales ont été rapportées chez 2, 6 % (2/78) des patients traités par cabozantinib. Ces effets étaient de Grade 4 et 5.

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une perforation gastro-intestinale a été rapportée chez 0,9 % des patients traités par cabozantinib (4/467). Tous les événements étaient de grade 3 ou 4. Le délai médian de survenue était de 5,9 semaines.

Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), une perforation gastro-intestinale de grade 4 a été rapportée chez un patient (0,6 %) des patients traités par cabozantinib et est survenue après 14 semaines de traitement.

En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), l'incidence des perforations gastro-intestinales était de 1,3 % (4/320) des patients traités. Un événement était de grade 3, deux événements de grade 4 et un événement de grade 5 (fatal).

Des cas de perforation d'issue fatale ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

Encéphalopathie hépatique (voir rubrique 4.4)

Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une encéphalopathie hépatique (encéphalopathie hépatique, encéphalopathie, encéphalopathie hyperammoniémique) a été rapportée chez 5,6 % des patients traités par cabozantinib (26/467) ; des événements de grade 3-4 chez 2,8 % des patients et un événement de grade 5 chez 1 patient (0,2 %). Le délai médian de survenue était de 5,9 semaines. Aucun cas d'encéphalopathie hépatique n'a été rapporté lors des études dans le carcinome rénal avancé

(METEOR, CABOSUN et CA2099ER) et au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311).

Diarrhée (voir rubrique 4.4)
Au cours de l'étude dans le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), une diarrhée a été rapportée chez 74 % des patients atteints de RCC traités par cabozantinib (245/331) ; événements de grade 3-4 dans 11 % des cas. Le délai médian d'apparition était de 4,9 semaines.
Au cours de l'étude dans le CCR non traité antérieurement (CABOSUN), une diarrhée a été rapportée chez 73 % des patients traités par cabozantinib (57/78) ; événements de grade 3-4 dans 10 % des cas.
Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), une diarrhée a été rapportée chez 54 % des patients traités par cabozantinib (251/467) ; événements de grade 3-4 dans 9,9 % des cas. Le délai médian de survenue de tous les événements était de 4,1 semaines. La diarrhée a conduit à une modification de la dose, une interruption et un arrêt de traitement chez respectivement 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) et 5/467 (1 %) des sujets.
Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), une diarrhée a été rapportée chez 62 % des patients traités par cabozantinib (105/170) ; événements de grade 3-4 dans 7,6 % des cas. La diarrhée a conduit à une réduction de la dose et un arrêt de traitement chez, respectivement, 24/170 (14 %) et 36/170 (21 %) des patients.
En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), une diarrhée a été rapportée chez 64,7 % (207/320) des patients traités. Il s'agissait d'événements de grade 3-4 dans 8,4 % (27/320) des cas. Le délai médian de survenue de ces événements était de 12,9 semaines. Un espacement des doses ou une réduction de la posologie est survenu chez 26,3 % (84/320) et l'arrêt du traitement chez 2,2 % (7/320) des patients souffrant de diarrhée.

Fistules (voir rubrique 4.4)
Au cours de l'étude portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), des cas de fistules ont été rapportés chez 1,2 % des patients (4/331) traités par cabozantinib, incluant 0,6 % de cas de fistules anales (2/331). 1 cas était de Grade 3, les autres cas étaient de Grade 2. Le délai médian de survenue était de 30,3 semaines.
Au cours de l'étude portant sur le CCR non traité antérieurement (CABOSUN), aucun cas de fistule n'a été rapporté.
Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), des cas de fistules ont été rapportées chez 1,5 % des patients (7/467) atteints de CHC. Le délai médian de survenue était de 14 semaines.
Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), des cas de fistules (deux fistules anales et une fistule pharyngée) ont été rapportés chez 1,8 % (3/170) des patients traités par le cabozantinib.
En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), une fistule a été rapportée chez 0,9 % (3/320) des patients traités et la gravité était de grade 1.
Des cas fatals de fistules sont survenus dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

Hémorragies (voir rubrique 4.4)
Au cours de l'étude dans le CCR après une thérapie ciblée des récepteurs du VEGF (METEOR), l'incidence d'hémorragie sévère (Grade ≥ 3) était de 2,1 % (7/331) dans le groupe de patients traité par cabozantinib. Le délai médian de survenue était de 20,9 semaines.
Au cours de l'étude portant sur le carcinome rénal avancé non traité antérieurement (CABOSUN), l'incidence des hémorragies sévères (Grade ≥ 3) était de 5,1 % (4/78) dans le groupe traité par cabozantinib.
Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), l'incidence des hémorragies sévères (Grade ≥ 3) était de 7,3 % dans le groupe traité par cabozantinib (34/467). Le délai médian de survenue était de 9,1 semaines.
En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), l'incidence des hémorragies de grade ≥ 3 était de 1,9 % (6/320) des patients traités.
Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), l'incidence des hémorragies sévères (grade ≥ 3) était de 2,4 % dans le groupe traité par cabozantinib (4/170). Le délai médian de survenue était de 80,5 jours.
Des cas fatals d'hémorragie ont été rapportés dans le cadre du programme de développement clinique du cabozantinib.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir rubrique 4.4)
Aucun cas de SEPR n'a été rapporté au cours des études METEOR, CABOSUN, CA2099ER ou

CELESTIAL, mais un cas a été rapporté au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311) et de rares cas ont été rapportés au cours d'autres essais cliniques (chez 2/4872 patients ; 0,04 %).

Augmentation des enzymes hépatiques lorsque le cabozantinib est associé au nivolumab dans le CCR
Dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'un CCR non traités auparavant et recevant du cabozantinib en association avec du nivolumab, une incidence plus élevée des grades 3 et 4 d'augmentation de l'ALAT (10,1 %) et d'augmentation de l'ASAT (8,2 %) a été observée par rapport au cabozantinib en monothérapie chez les patients atteints d'un CCR avancé (3,6 % d'ALAT augmentée et 3,3 % d'ASAT augmentée dans l'étude METEOR). Le délai médian de survenue d'une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT de grade> 2 était de 10,1 semaines (intervalle : 2 à 106,6 semaines ; n = 85). Chez les patients avec une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT de grade ≥ 2, les élévations ont régressé aux grades 0 à 1 dans 91 % des cas avec un délai médian de résolution de 2,29 semaines (intervalle : 0,4 à 108,1 semaines).
Parmi les 45 patients qui ont présenté une augmentation de l'ALAT ou une augmentation de l'ASAT de grade ≥ 2 et à qui ont été réadministrés (*rechallenge*) le cabozantinib (n = 10) ou le nivolumab (n = 10) en monothérapie ou en association (n = 25), une récidive des augmentations d'ALAT ou des augmentations d'ASAT de grades ≥ 2 a été observée chez 4 patients recevant du cabozantinib, chez 3 patients recevant du nivolumab et 8 patients recevant à la fois du cabozantinib et du nivolumab.

Hypothyroïdie
Au cours de l'étude portant sur le CCR après une thérapie ciblée anti-VEGF (METEOR), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 21 % (68/331).
Au cours de l'étude dans le CCR avancé non traité antérieurement (CABOSUN), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 23 % (18/78) chez les patients traités par le cabozantinib.
Au cours de l'étude dans le CHC (CELESTIAL), chez les patients traités par le cabozantinib l'incidence de l'hypothyroïdie était de 8,1 % (38/467) et celle des événements de grade 3 de 0,4 % (2/467).
Au cours de l'étude dans le CTD (COSMIC-311), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 2,4 % (4/170), toutes de grade 1-2, aucune ne nécessitant de modification de traitement.
En association avec le nivolumab dans le traitement de première ligne du CCR avancé (CA2099ER), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 35,6 % (114/320) des patients traités.

Population pédiatrique (voir rubrique 5.1)

Au cours de l'étude ADVL 1211, une étude d'escalade de dose limitée du cabozantinib chez des enfants et des adolescents atteints de tumeurs solides en rechute ou réfractaires, incluant des tumeurs du système nerveux central (SNC), les événements suivants ont été observés chez tous les patients de tous les groupes de doses inclus dans la population pour l'évaluation de la sécurité (n=39) à une fréquence plus élevée que chez les adultes: aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée (très fréquent, 76,9 %), alanine aminotransférase (ALAT) augmentée (très fréquent, 71,8 %), numération de lymphocytes diminuée (très fréquent, 48,7 %), neutrophiles diminués (très fréquent, 35,9 %) et lipase augmentée (très fréquent, 33,3 %). Les fréquences accrus pour ces termes préférentiels (PT) concernent tous les grades y compris les grades 3/4 de ces effets indésirables. Les événements indésirables rapportés sont qualitativement conformes au profil de sécurité connu du cabozantinib chez les adultes. Toutefois, le petit nombre de patients ne permet pas de conclure à des tendances et des fréquences et à d'autres comparaisons avec le profil de sécurité connu du cabozantinib.

Dans l'étude ADVL1622 relative au cabozantinib chez les enfants et les jeunes adultes atteints des tumeurs solides suivantes : sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, sarcome des tissus mous non-rhabdomyosarcome (STMNR), ostéosarcome, tumeur de Wilms et autres tumeurs solides rares (sous-groupe non stratifié), le profil de sécurité du cabozantinib chez les enfants et les jeunes adultes de tous les sous-groupes stratifiés était comparable à celui observé chez les adultes traités par cabozantinib.

Un élargissement de la physe a été observé chez des enfants ayant des cartilages de conjugaison ouverts lorsqu'ils étaient traités par cabozantinib.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir Annexe V).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage par cabozantinib et les symptômes possibles de surdosage ne sont pas connus.
En cas de suspicion de surdosage, le traitement par cabozantinib doit être interrompu et des soins instaurés. Les paramètres cliniques, métaboliques et biologiques doivent être surveillés au moins une fois par semaine ou comme jugé pertinent d'un point de vue clinique, afin d'évaluer toute évolution possible. Les effets indésirables associés au surdosage seront traités de manière symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase, Code ATC : L01EX07.

Mécanisme d'action
Le cabozantinib est une petite molécule qui inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. L'activité inhibitrice du cabozantinib a été évaluée contre une série de kinases ; le cabozantinib été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial). De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2.

Effets pharmacodynamiques
Le cabozantinib a été associé à une inhibition dose-dépendante de la croissance tumorale, à une régression tumorale et/ou une inhibition de la formation de métastases dans un large éventail de modèles précliniques de tumeurs.

Électrophysiologie cardiaque
Une augmentation, par rapport au départ, de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF), comprise entre 10 et 15 ms au jour 29 (mais pas au jour 1) après instauration du traitement par cabozantinib (à une dose de 140 mg une fois par jour), a été observée dans un essai clinique contrôlée incluant des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde. Cet effet n'a pas été accompagné d'un changement de la morphologie des ondes, ni du rythme cardiaque. Dans cette étude, aucun sujet traité par cabozantinib n'a présenté un QTcF > 500 ms confirmé ; il en a été de même pour les sujets traités par cabozantinib dans les études sur le carcinome à cellules rénales (CCR) ou le carcinome hépatocellulaire (CHC) (à une dose de 60 mg).

Efficacité et sécurité cliniques

Carcinome à Cellules Rénales (CCR)

Etude randomisée chez des patients avec un CCR après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (METEOR)

La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX dans le traitement du carcinome à cellules rénales après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ont été évaluées

dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert et multicentrique (METEOR). Des patients (N=658) atteints d'un carcinome rénal avancé à cellules claires ayant déjà reçu au moins un inhibiteur de la tyrosine kinase associée au récepteur du VEGF (VEGFR TKI) ont été randomisés (1:1) soit dans un groupe traité par le cabozantinib (N=330) soit dans un groupe traité par l'évérolimus (N=328).
Les patients pouvaient avoir reçu d'autres traitements antérieurs, y compris des cytokines et des anticorps ciblant le VEGF, le récepteur PD-1 (programmed death-1) ou ses ligands. Les patients présentant des métastases cérébrales traitées pouvaient être inclus. La survie sans progression (Progression Free Survival - PFS) a été évaluée, par la revue en aveugle des examens radiologiques par un comité indépendant et une première analyse a été réalisée sur les 375 premiers sujets randomisés. Les critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate - ORR) et la survie globale (Overall Survival - OS). Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois, puis toutes les 12 semaines.

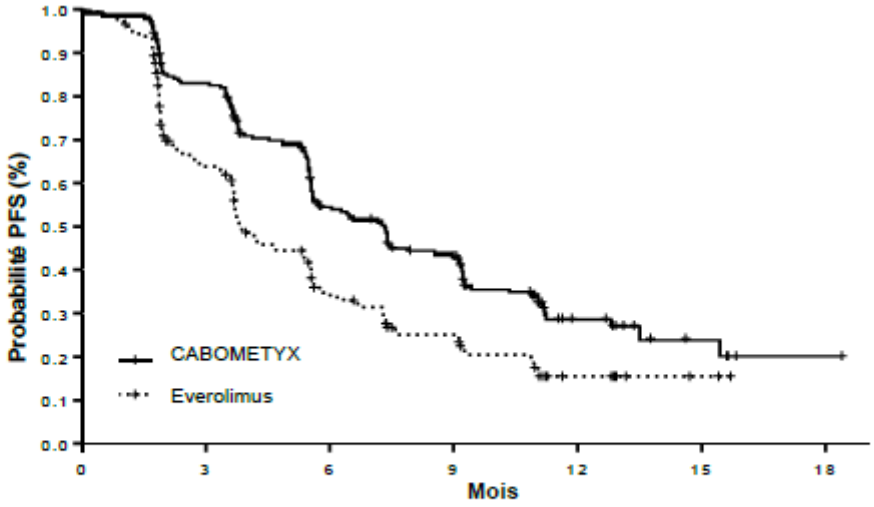
Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires dans les groupes cabozantinib et évérolimus. La majorité des patients était des hommes (75 %) de 62 ans d'âge moyen. Soixante-et-onze pour cent (71 %) avaient reçu antérieurement un seul traitement par VEGFR TKI ; 41 % des patients avaient reçu du sunitinib comme unique traitement VEGFR TKI antérieur. Selon les critères pronostiques du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 46 % avaient un pronostic favorable (aucun facteur de risque), 42 %, un pronostic intermédiaire (1 facteur de risque) et 13 % un pronostic défavorable (2 ou 3 facteurs de risque). Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients présentaient au moins 3 localisations métastatiques, dont les poumons (63 %), les ganglions lymphatiques (62 %), le foie (29 %) et les os (22 %). La durée médiane de traitement a été de 7,6 mois (entre 0,3 et 20,5) pour les patients du groupe cabozantinib et de 4,4 mois (de 0,21 à 18,9) pour les patients du groupe évérolimus.

Une amélioration statistiquement significative de la PFS a été observée dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe évérolimus (figure 1 et tableau 4). Une analyse intermédiaire sur la survie globale (OS) prévue initialement dans le protocole et réalisée en parallèle de l'analyse de la PFS n'a pas mis en évidence une différence statistiquement significative (202 évènements, HR = 0,68 (0,51 ; 0,90), p=0,006). Lors d'une analyse ultérieure non prévue initialement au protocole, une amélioration statistiquement significative de la survie globale (OS) a été démontrée pour les patients du groupe cabozantinib par rapport aux patients du groupe évérolimus (320 évènements, médiane de 21,4 mois versus 16,5 mois ; HR = 0,66 (0,53, 0,83), p=0,0003 ; figure 2). Des résultats comparables ont été observés pour la survie globale (OS) lors d'une analyse descriptive de suivi après 430 évènements.

Une analyse exploratoire de la PFS et de l'OS sur la population en Intention de Traiter (ITT) a montré des résultats homogènes en faveur du cabozantinib par rapport à évérolimus dans les différents sous-groupes définis en fonction de : l'âge (< 65 ans *vs* > 65 ans), le sexe, le groupe de risque MSKCC (favorable, intermédiaire, défavorable), le statut ECOG (0 *vs* 1), le délai entre le diagnostic et la randomisation dans l'étude (< 1 an *vs* > 1 an), le statut MET de la tumeur (haut versus bas *vs* inconnu), les métastases osseuses (absence *vs* présence), les métastases viscérales (absence *vs* présence), métastases viscérales et osseuses (absence *vs* présence), nombre de traitements antérieurs par VEGFR-TKI (1 *vs* > 2), la durée du premier traitement par VEGFR-TKI (< 6 mois *vs* > 6 mois).

Les résultats sur le taux de réponses objectives sont présentés dans le tableau 5.

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie Sans Progression (PFS) – Évaluation radiologique par un comité indépendant, chez des sujets atteints d'un CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (375 premiers sujets randomisés) (METEOR)



Nombre de Patients encore à risque :							
CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Évérolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tableau 4 : Résultats sur la PFS (Évaluation radiologique par un comité indépendant) chez des sujets atteints d'un CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (METEOR)

	Population principale d'analyse de la PFS		Population en intention de traiter	
Critère d'évaluation	**CABOMETYX**	**Évérolimus**	**CABOMETYX**	**Évérolimus**
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS médiane (IC à 95 %), mois	7,4 (5,6 ; 9,1)	3,8 (3,7 ; 5,4)	7,4 (6,6 ; 9,1)	3,9 (3,7 ; 5,1)
HR (IC à 95 %), valeur p[1]	0,58 (0,45 ; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41 ; 0,62), p<0,0001	

[1] test de log-rank stratifié

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale chez des sujets atteints de CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (METEOR)

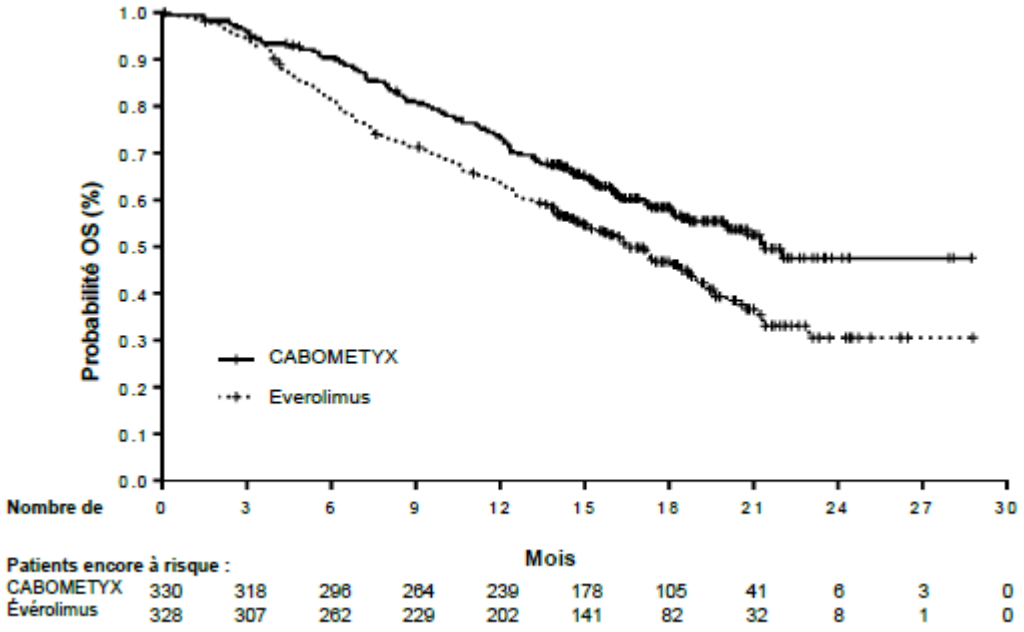


Tableau 5 : Résultats sur l'ORR (Evaluation radiologique par un comité indépendant et un investigateur), chez des sujets atteints de CCR après une thérapie ciblée sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)

	Analyse principale de l'ORR (comité indépendant) Population en intention de traiter		ORR selon l'évaluation de l'investigateur Population en intention de traiter	
Critère d'évaluation	**CABOMETYX**	**Évérolimus**	**CABOMETYX**	**Évérolimus**
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (réponses partielles uniquement) (IC95 %)	17 % (13 %, 22 %)	3% (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
valeur p[1]	p< 0,0001		p< 0,0001	
Réponse partielle	17 %	3 %	24 %	4 %
Délai médian jusqu'à la première réponse, mois (IC 95 %)	1,91 (1,6 ; 11,0)	2,14 (1,9 ; 9,2)	1,91 (1,3 ; 9,8)	3,50 (1,8 ; 5,6)
Stabilité de la maladie comme meilleure réponse	65 %	62 %	63 %	63 %
Progression de la maladie comme meilleure réponse	12 %	27 %	9 %	27 %

[1] test du chi carré (χ^2)

Etude randomisée chez des patients avec un carcinome à cellules rénales non traité antérieurement (CABOSUN)

La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX dans le traitement du carcinome à cellules rénales non traité antérieurement ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique, randomisée et en ouvert (CABOSUN). Des patients (N=157) atteints d'un CCR localement avancé ou métastatique avec composante à cellules claires, non traités antérieurement ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir du cabozantinib (N=79) ou sunitinib (N=78). Les patients devaient présenter une maladie à risque intermédiaire ou élevé selon les groupes de risque définis par l'IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Les patients ont été stratifiés selon les groupes de risque de l'IMDC et sur la présence de métastases osseuses (oui / non). Environ 75 % des patients avaient reçu une néphrectomie avant le début du traitement.

Pour les groupes présentant une maladie de risque intermédiaire, un ou deux des facteurs pronostiques suivants devaient être remplis, tandis que pour les groupes présentant un risque élevé, au moins trois facteurs pronostiques devaient être remplis : délai entre le diagnostic du CCR et le traitement systémique < 1 an, taux d'hémoglobine (Hgb) < la limite inférieure de la normale, calcémie corrigée > limite supérieure de la normale (LSN), index de Karnofsky (KPS) < 80 %, taux de neutrophiles > LSN et taux de plaquettes > LSN.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS). Les critères secondaires d'efficacité étaient le taux de réponse objective (ORR) et la survie globale (OS). Des évaluations de la tumeur ont été réalisées toutes les 12 semaines.

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient similaires dans les groupes cabozantinib et sunitinib. La majorité des patients était des hommes (78 %) de 62 ans d'âge moyen. La répartition des patients selon les groupes de risque de l'IMDC était la suivante : 81 % présentaient un risque intermédiaire (1 à 2 facteurs pronostiques) et 19 % présentaient un risque élevé (≥ 3 facteurs pronostiques). La plupart des patients (87 %) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1 ; 13 % avaient un score ECOG de 2. Trente-six pour cent (36 %) des patients avaient des métastases osseuses.

Une amélioration statistiquement significative de la PFS, telle qu'évaluée rétrospectivement par un comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC), a été démontrée dans le groupe cabozantinib par rapport au groupe sunitinib (Figure 3 et Tableau 5). Les résultats des analyses effectuées par l'investigateur et de celles effectuées par le comité d'évaluation radiologique indépendant (IRC) étaient cohérents.

Les patients présentant un statut d'expression MET positif et négatif ont montré un effet favorable du cabozantinib par rapport au sunitinib, avec une activité plus importante chez les patients présentant un statut d'expression MET positif par rapport aux patients présentant un statut d'expression MET négatif (HR = 0.32 (0.16, 0.63) vs 0.67 (0.37, 1.23)) respectivement.

Le traitement par le cabozantinib était associé à une tendance à une survie plus longue par rapport au sunitinib (Tableau 6). L'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour l'analyse en OS et les données sont immatures.

Les résultats sur le taux de réponses objectives sont présentés dans le Tableau 6.

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie Sans Progression (PFS) – Évaluation par un CRI, chez des sujets atteints d'un CCR non traité antérieurement

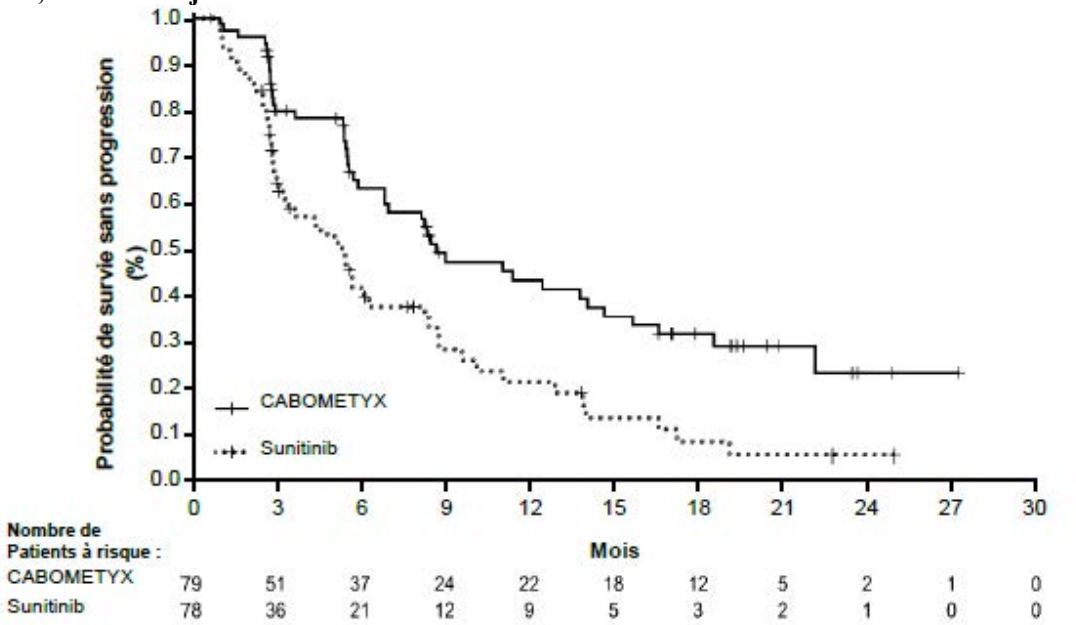


Tableau 6 : Résultats d'efficacité chez les sujets atteints de CCR non traité antérieurement (population ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	**Sunitinib (N=78)**
Survie sans progression (PFS) évaluée par un CRI [a]		
PFS médiane (IC à 95 %), mois	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
HR (IC à 95 %) ; stratifié [b,c]	0.48 (0.32, 0.73)	
p, test du log-rank bilatéral, stratifié [b]	p=0.0005	
Survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur		
PFS médiane (IC à 95 %), mois	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
HR (IC à 95 %) ; stratifié [b,c]	0.56 (0.37, 0.83)	
p, test du log-rank bilateral, stratifié [b]	p=0.0042	
Survie globale		
OS médiane (IC à 95 %), mois	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
HR (IC à 95 %) ; stratifié [b,c]	0.74 (0.47, 1.14)	
Taux de réponse objective n (%) évalué par un CRI		
Réponses complètes	0	0
Réponses partielles	16 (20)	7 (9)
ORR (réponses partielles uniquement)	16 (20)	7 (9)
Maladie stable	43 (54)	30 (38)
Maladie progressive	14 (18)	23 (29)
Taux de réponse objective n (%) évalué par l'investigateur		
Réponses complètes	1 (1)	0
Réponses partielles	25 (32)	9 (12)
ORR (réponses partielles uniquement)	26 (33)	9 (12)
Maladie stable	34 (43)	29 (37)
Maladie progressive	14 (18)	19 (24)

[a] en accord avec les règles de censure de l'UE
[b] Les facteurs de stratification comprennent les catégories de risque de l'IMDC (risque intermédiaire, risque élevé) et la présence de métastases osseuses (oui/non)
[c] Estimation sur la base du modèle à risques proportionnels de Cox ajusté sur les facteurs de stratification. Un hazard ratio < 1 indique une survie sans progression en faveur du cabozantinib

Étude randomisée de phase 3 du cabozantinib en association avec le nivolumab vs le sunitinib (CA2099ER)

La sécurité et l'efficacité du cabozantinib administré par voie orale à la dose de 40 mg par jour en association avec le nivolumab à la dose de 240 mg par voie intraveineuse toutes les 2 semaines pour le traitement de première ligne du CCR avancé/métastatique ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA2099ER). L'étude incluait des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un CCR localement avancé ou métastatique à cellules claires, un index de Karnofsky (Karnofsky Performance Status, KPS) > 70 % et une maladie mesurable selon les critères RECIST v1.1 quel que soit leur statut PD-L1 ou leur catégorie de risque IMDC. Etaient exclus de l'étude, les patients atteints d'une maladie auto-immune ou d'autres états de santé nécessitant une immunosuppression systémique, les patients ayant déjà reçu un traitement avec un anticorps anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ou anti-CTLA-4, les patients avec une hypertension mal contrôlée malgré un traitement antihypertenseur, les patients avec des métastases cérébrales actives et les patients avec une insuffisance surrénalienne incontrôlée. Les patients ont été stratifiés selon le score pronostique IMDC, l'expression tumorale de PD-L1 et la zone géographique.

Un total de 651 patients a été randomisé pour recevoir, soit du cabozantinib par voie orale à la dose de 40 mg une fois par jour en association avec du nivolumab 240 mg administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines (n = 323), soit du sunitinib à la dose de 50 mg par jour par voie orale, pendant 4 semaines suivi de 2 semaines sans traitement (n = 328). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable avec l'administration du nivolumab jusqu'à 24 mois. Un traitement après une progression telle que définie initialement par les critères RECIST version 1.1, évaluée par l'investigateur, était autorisé si le patient présentait un bénéfice clinique et tolérait le médicament évalué conformément à ce qui avait été défini par l'investigateur. La première évaluation de la tumeur après l'inclusion a été réalisée à 12 semaines (± 7 jours) après la randomisation. Des évaluations ultérieures de la tumeur ont eu lieu toutes les 6 semaines (± 7 jours) jusqu'à la semaine 60, puis toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à la progression radiologique, confirmée par une revue centralisée indépendante en aveugle (Blinded Independent Central Review, BICR). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (PFS) telle que déterminée par la BICR. Des critères d'efficacité supplémentaires comprenaient la survie globale (OS) et le taux de réponse objective (ORR) comme principaux critères secondaires.

Les caractéristiques des patients à l'initiation étaient globalement similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 61 ans (intervalle : 28-90) avec 38,4 % ≥ 65 ans et 9,5 % ≥ 75 ans. La majorité des patients était de sexe masculin (73,9 %) et blancs (81,9 %). Huit pour cent des patients étaient asiatiques, 23,2 % et 76,5 % des patients avaient un KPS initial de, respectivement, 70 à 80 % et de 90 à 100 %. La répartition des patients par catégorie de risque IMDC était : 22,6 % dans le groupe de pronostic favorable, 57,6 % dans le groupe de pronostic intermédiaire et 19,7 % dans le groupe de mauvais pronostic. Pour l'expression tumorale de PD-L1, 72,5 % des patients avaient une expression de PD-L1 <1 % ou indéterminée et 24,9 % des patients avaient une expression de PD-L1 ≥ 1 %. 11,5 % des patients avaient des tumeurs avec une composante sarcomatoïde. La durée médiane de traitement était de 14,26 mois (intervalle : 0,2 à 27,3 mois) chez les patients traités par le cabozantinib avec le nivolumab et était de 9,23 mois (intervalle : 0,8 à 27,6 mois) chez les patients traités par le sunitinib.

L'étude a démontré un bénéfice statistiquement significatif pour la SSP, la OS et le ORR chez les patients randomisés dans le groupe du cabozantinib en association avec le nivolumab par rapport aux patients du groupe du sunitinib.

Les résultats d'efficacité de l'analyse principale (suivi minimal de 10,6 mois ; suivi médian de 18,1 mois) sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résultats d'efficacité (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS par BICR		
Évènements	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Hazard ratio[a]	0,51	
IC 95 %	(0,41 ; 0,64)	
p-value[b, c]	< 0,0001	
Médiane (IC 95 %)[d]	16,59 (12,45 ; 24,94)	8,31 (6,97 ; 9,69)
OS		
Évènements	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Hazard ratio[a]	0,60	
IC 98,89 %	(0,40 ; 0,89)	
p-value[b,c,e]	0,0010	
Médiane (IC 95 %)	NE	NE (22,6 ; NE)
Taux (IC 95 %)		
A 6 mois	93,1 (89,7 ; 95,4)	86,2 (81,9 ; 89,5)
ORR par BICR (RC + RP)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(IC 95 %)[f]	(50,1 ; 61,2)	(22,4 ; 32,3)
Différence en ORR (IC 95 %)[g]	28,6 (21,7, 35,6)	
p-value[h]	< 0,0001	
Réponse complète (RC)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Réponse partielle (RP)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Maladie stable (MS)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Durée médiane de réponse[d]		
Mois (intervalle)	20,17 (17,31 ; NE)	11,47 (8,31 ; 18,43)
Délai médian de réponse		
Mois (intervalle)	2,83 (1,0 ; 19,4)	4,17 (1,7 ; 12,3)

[a] Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Le *hazard ratio* est calculé pour le nivolumab et le cabozantinib par rapport au sunitinib.
[b] Valeurs p bilatérales du test de log-rank régulier stratifié.
[c] Test du log-rank stratifié en fonction du groupe pronostique IMDC (0, 1-2, 3-6), de l'expression tumorale de PD-L1 (≥1 % *versus* <1 % ou indéterminé) et la zone géographique (Etats-Unis/Canada/Europe de l'Ouest/Europe du Nord, Reste du monde) tel que saisis dans l'IRT (*Interactive Response Technology*).
[d] Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.
[e] Seuil de significativité statistique de la valeur p <0,0111.
[f] IC basé sur la méthode Clopper-Pearson.
[g] Différence du taux de réponse objective ajusté par strate (nivolumab+cabozantinib - Sunitinib) basé sur la méthode DerSimonian et Laird
[h] Valeur p bilatérale du test CMH.
NE = non-estimable

L'analyse principale de la PFS comprenait une censure en cas de nouveau traitement anticancéreux (tableau 7). Les résultats pour la PFS avec et sans censure en cas de nouveau traitement anticancéreux étaient cohérents.

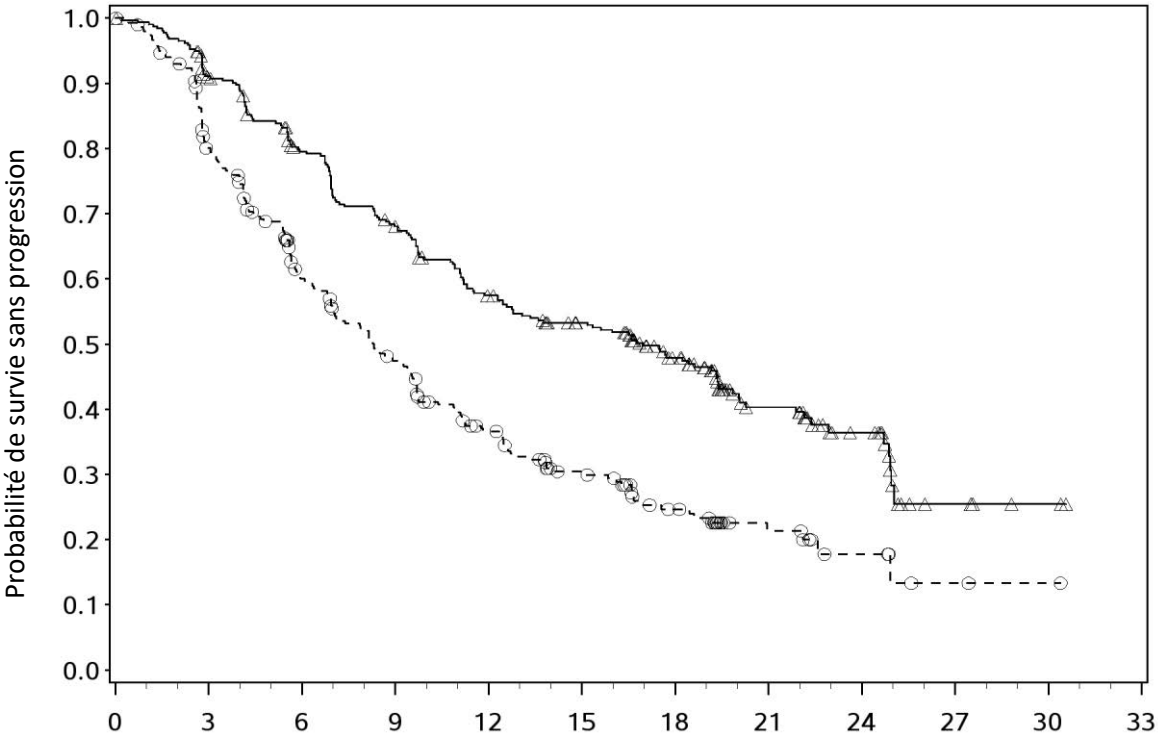
Une amélioration de la PFS a été observée dans le bras du cabozantinib en association avec le nivolumab par rapport au bras du sunitinib quelle que soit l'expression tumorale du PD-L1. La PFS médiane pour l'expression tumorale PD-L1 ≥ 1 % était de 13,08 mois pour le cabozantinib en association avec le nivolumab et de 4,67 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,45 ; IC 95 % : 0,29 ; 0,68). Pour une expression tumorale de PD-L1 <1 %, la PFS médiane était de 19,84 mois pour le cabozantinib en association avec le nivolumab et de 9,26 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,50 ; IC 95 % : 0,38 ; 0,65).

Une amélioration de la PFS a été observée dans le bras du cabozantinib en association avec le nivolumab par rapport au bras sunitinib quelle que soit la catégorie de risque (IMDC). La PFS médiane pour le groupe à pronostic favorable n'a pas été atteinte pour le cabozantinib en association avec le nivolumab et était de 12,81 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,60 ; IC 95 % : 0,37 ; 0,98). La PFS médiane pour le groupe à risque intermédiaire était de 17,71 mois pour le cabozantinib en association avec le nivolumab et de 8,38 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,54 ; IC 95 % : 0,41 ; 0,73). La PFS médiane pour le groupe à pronostic défavorable était de 12,29 mois pour le cabozantinib en association avec le nivolumab et de

4,21 mois dans le bras sunitinib (HR = 0,36 ; IC 95 % : 0,23 ; 0,58).

Une analyse actualisée de la PFS et de l'OS a été réalisée lorsque tous les patients ont eu un suivi minimum de 16 mois et un suivi médian de 23,5 mois (voir figures 4 et 5). Le *hazard ratio* de la PFS était de 0,52 (IC 95 % : 0,43 ; 0,64). Le *hazard ratio* de l'OS était de 0,66 (IC 95 % : 0,50 ; 0,87). Les données d'efficacité actualisée (PFS et OS) dans les sous-groupes de catégories de risque IMDC et des niveaux d'expression de PD-L1 ont confirmé les résultats initiaux. Avec l'analyse actualisée, la PFS médiane est atteinte pour le groupe à pronostic favorable.

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier pour la PFS (CA2099ER)



Survie sans progression par BICR (mois)

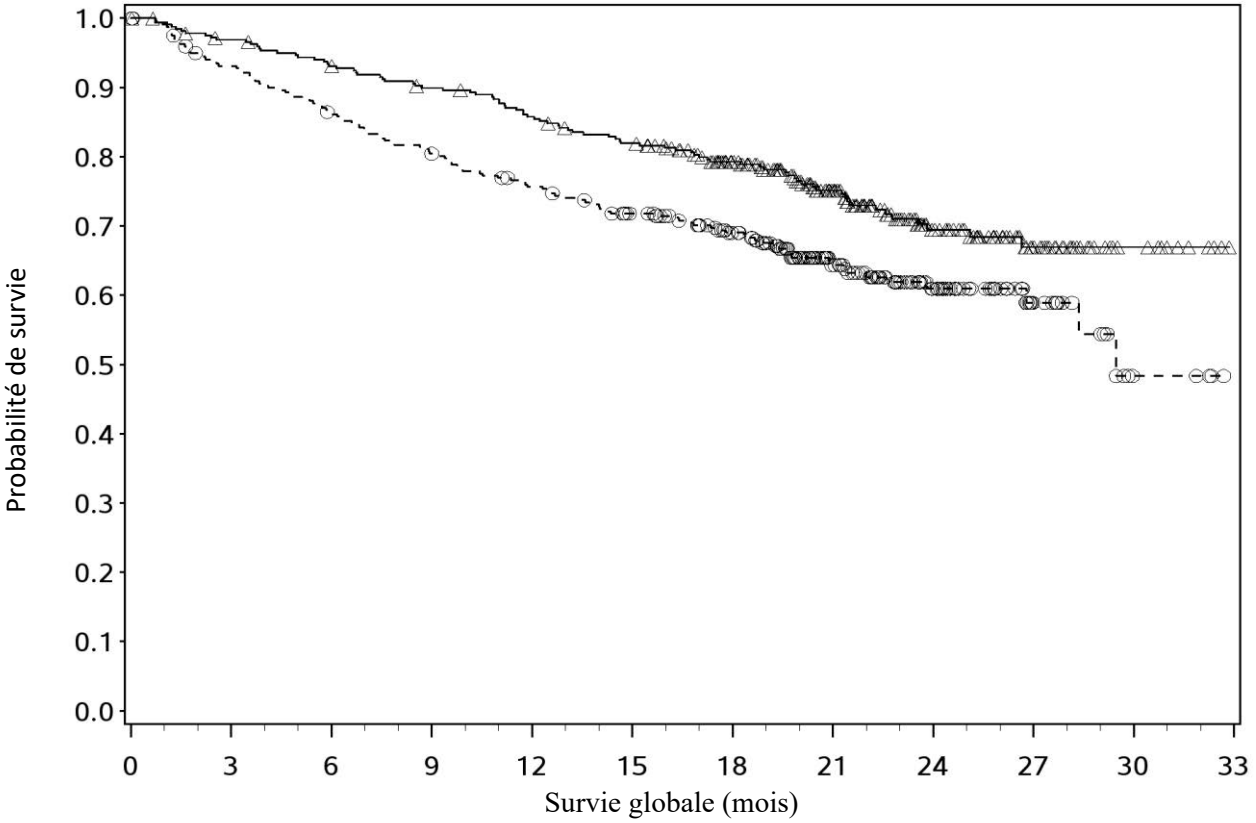
Nombre de patients à risque

Nivolumab + cabozantinib											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

Nivolumab + cabozantinib (évènements : 175/323), médiane et IC 95 % : 16,95 (12,58 ; 19,38)

Sunitinib (évènements : 206/328), médiane et IC 95 % : 8,31 (6,93 ; 9,69)

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale (OS) (CA2099ER)



Nombre de patients à risque

Nivolumab + cabozantinib											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

Nivolumab + cabozantinib (évènements : 86/323), médiane et IC 95 % : NE

Sunitinib (évènements : 116/328), médiane et IC 95 % : 29,47 (28,35 ; NE)

Carcinome hépatocellulaire

Etude contrôlée chez les patients traités antérieurement par le sorafénib (CELESTIAL)

La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX ont été évaluées au cours d'une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle contre placebo (CELESTIAL). Des patients (N=707) atteints d'un CHC non éligible à un traitement curatif et traités antérieurement par sorafénib pour une maladie avancée ont été randomisés (2 : 1) pour recevoir du cabozantinib (N=470) ou un placebo (N=237). Les patients pouvaient avoir reçu un autre traitement systémique antérieur pour une maladie avancée, en plus du sorafénib. La randomisation a été stratifiée sur l'étiologie de la maladie (VHB [avec ou sans VHC], VHC [sans VHB], ou autre), la zone géographique (Asie, autres régions) et sur la dissémination extra hépatique de la maladie et / ou l'envahissement macrovasculaire (oui, non).

Le critère principal d'efficacité était la survie globale (OS). Les critères secondaires d'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) et le taux de réponse objective (ORR), évalués par l'investigateur à l'aide des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST 1.1). Les évaluations tumorales étaient effectuées toutes les 8 semaines. Les sujets poursuivaient le traitement de l'étude en aveugle après progression radiologique de la maladie tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à nécessité de mettre en œuvre un traitement antitumoral ultérieur, systémique ou local hépatique. Un crossover du bras placebo vers le bras cabozantinib n'était pas autorisé pendant la phase de traitement en aveugle.
Les caractéristiques démographiques initiales et les caractéristiques de la pathologie étaient similaires dans les groupes cabozantinib et placebo et sont présentées ci-dessous pour les 707 patients randomisés :
La majorité des patients (82 %) était de sexe masculin. L'âge médian était 64 ans. La majorité des patients était caucasiens (56%) et 34 % étaient asiatiques. Cinquante-trois pourcent (53%) avaient un statut de performance ECOG (PS) 0 et 47 % un ECOG PS 1. Presque tous les patients (99 %) étaient Child-Pugh

A et 1 % étaient Child-Pugh B. L'étiologie du CHC comportait 38 % de virus de l'hépatite B (VHB), 21 % de virus de l'hépatite C (VHC) et 40% d'autres causes (ni VHB ni VHC). Soixante-dix-huit pourcent (78 %) présentaient un envahissement vasculaire macroscopique et/ou dissémination tumorale extrahépatique, 41 % avaient un taux d'alfa-foetoprotéine (AFP) ≥ 400 µg/L, 44 % avaient reçu un traitement loco-régional par embolisation transartérielle ou perfusion de chimiothérapie, 37 % avaient eu radiothérapie avant le traitement par cabozantinib. La durée médiane du traitement par le sorafénib était de 5,32 mois. Soixante-douze pour cent (72 %) des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour un stade avancé de la maladie et 28 % des patients en avaient reçu deux.

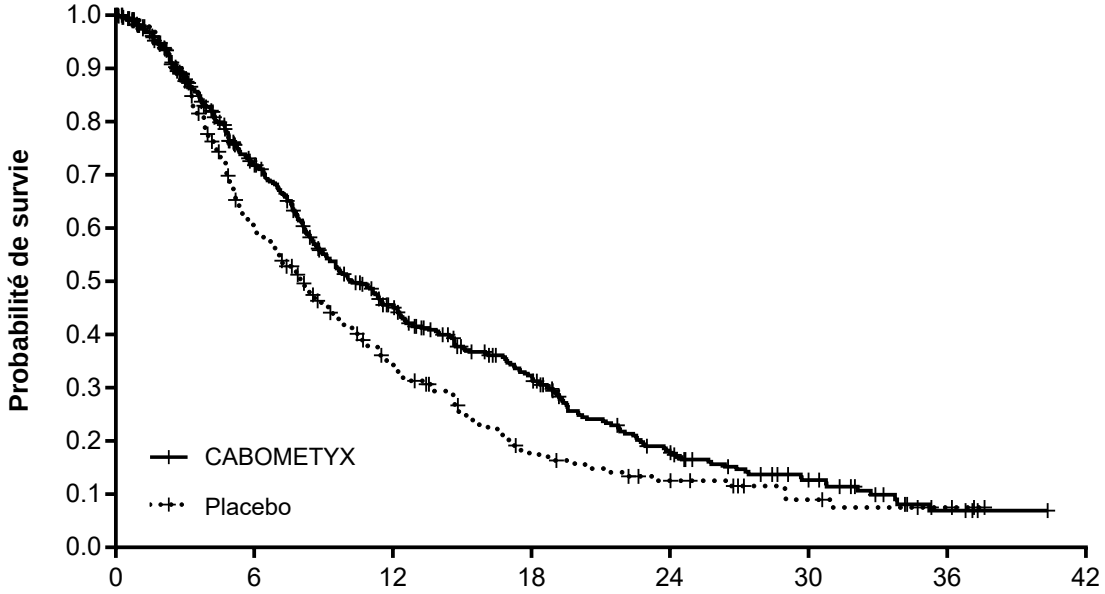
Une amélioration statistiquement significative de l'OS a été démontrée pour le cabozantinib par rapport au placebo (Tableau 8 et Figure 6). Les résultats sur la PFS et sur l'ORR sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité dans le carcinome hépatocellulaire (population ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	**Placebo (N=237)**
Survie Globale (OS)		
OS médiane (IC 95 %), mois	10,2 (9,1 ; 12,0)	8,0 (6,8 ; 9,4)
HR (IC 95 %)[1,2]	0,76 (0,63 ; 0,92)	
p[1]	p=0,0049	
Survie sans progression (PFS)[3]		
PFS médiane, mois (IC 95 %)	5,2 (4,0 ; 5,5)	1,9 (1,9 ; 1.9)
HR (IC 95 %)[1]	0,44 (0,36 ; 0,52)	
p[1]	p<0,0001	
Estimation de Kaplan-Meier du pourcentage de sujets sans événement à 3 mois		
% (IC 95 %)	67,0% (62,2% ; 71,3%)	33,3% (27,1% ; 39,7%)
Taux de réponse objective (ORR) n (%)[3]		
Réponse complète (CR)	0	0
Réponse partielle (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0.4)
p[1,4]	p=0,0086	
Maladie stable	282 (60)	78 (33)
Maladie progressive	98 (21)	131 (55)

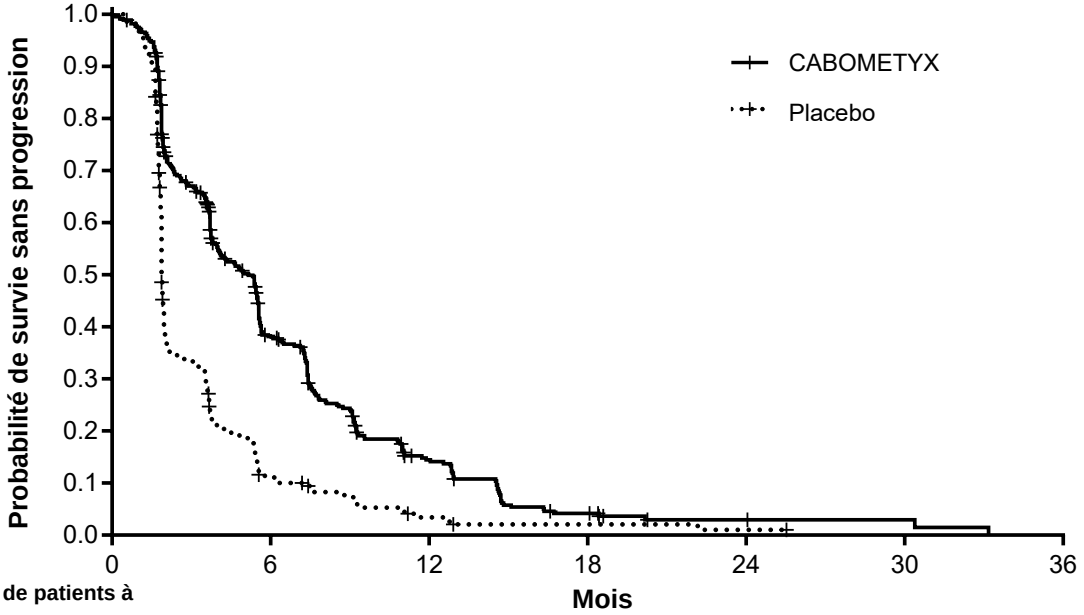
[1] test du log-rank stratifié bilatéral avec comme facteurs de stratification l'étiologie de la maladie (VHB [avec ou sans VHC], VHC [sans VHB] ou autre), la zone géographique (Asie, autres régions) et la présence d'une dissémination extrahépatique de la maladie et / ou d'un envahissement macrovasculaire (oui, non) (selon les données IVRS data)
[2] estimé par le modèle des risques proportionnels de Cox
[3] évalué par l'investigateur selon RECIST 1.1
[4] test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié

Figure 6 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie globale (CELESTIAL)



Nombre de patients à risque								
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie sans progression (CELESTIAL)



Nombre de patients à risque							
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

L'incidence des traitements anticancéreux systémiques hors radiothérapie et locaux hépatiques non prévus au protocole (NPACT) et était de 26 % dans le groupe cabozantinib et de 33 % dans le groupe placebo. Les sujets recevant ces traitements devaient interrompre le traitement de l'étude. Une analyse exploratoire de l'OS censurant l'utilisation de traitements antitumoraux non prévus au protocole soutient l'analyse principale : le HR, ajusté sur les facteurs de stratification (selon IxRS), était de 0,66 (IC 95 %: 0,52 ; 0,84; p log rank stratifiée = 0,0005). La durée médiane d'OS estimée par la méthode de Kaplan-Meier était de 11,1 mois dans le groupe cabozantinib versus 6,9 mois dans le groupe placebo,

soit une différence des médianes estimée à 4,2 mois.

La qualité de vie non spécifique à la pathologie a été évaluée à l'aide de l'EuroQoL EQ-5D-5L. Un effet négatif du cabozantinib par rapport au placebo sur le score d'utilité EQ-5D a été observé au cours des premières semaines de traitement. Les données de qualité de vie disponibles sont limitées après cette période.

Carcinome thyroïdien différencié (CTD)
Étude contrôlée versus placebo chez des patients adultes ayant reçu un traitement systémique antérieur et qui sont réfractaires ou non éligibles à l'iode radioactif (COSMIC-311)
La sécurité et l'efficacité de CABOMETYX ont été évaluées dans l'étude COSMIC-311, un essai multicentrique randomisé (2:1), en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients adultes atteints d'un carcinome différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique qui avait progressé après un ou deux traitements antérieurs ciblant le VEGFR (incluant le lenvatinib ou le sorafénib de façon non exclusive) et qui étaient réfractaires à l'iode radioactif ou non éligibles. Les patients présentant une maladie mesurable et une progression radiographique documentée selon les critères RECIST 1.1 par l'investigateur, pendant ou après un traitement par VEGFR TKI, ont été randomisés (N = 258) pour recevoir 60 mg de cabozantinib par voie orale une fois par jour (N = 170) ou un placebo (N = 88).

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'administration préalable du traitement par lenvatinib (oui *vs* non) et l'âge (≤ 65 ans *vs* > 65 ans). Les patients éligibles randomisés dans le groupe placebo ont été autorisés à permuter pour recevoir du cabozantinib après confirmation de la progression de la maladie par un comité d'évaluation radiologique indépendant en aveugle. Les sujets ont poursuivi le traitement de l'étude en aveugle tant qu'un bénéfice clinique était observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie sans progression (Progression Free Survival - PFS) dans la population ITT et le taux de réponse objective (Objective Response Rate - ORR) chez les 100 premiers patients randomisés, évalués une revue centralisée indépendante en aveugle (Blinded Independent Central Review, BICR) selon RECIST 1.1. Des évaluations tumorales ont été réalisées toutes les 8 semaines après la randomisation pendant les 12 premiers mois de l'étude, puis toutes les 12 semaines par la suite. La survie globale (Overall Survival - OS) était un critère d'évaluation supplémentaire.

L'analyse principale de la PFS a inclus 187 patients randomisés, 125 dans le groupe cabozantinib et 62 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient généralement équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 66 ans (intervalle 32 - 85 ans), 51 % ayant ≥ 65 ans, 13 % ayant ≥ 75 ans. La majorité des patients était de type caucasien (70 %), 18 % des patients étaient asiatiques et 55 % étaient des femmes. Sur le plan histologique, 55 % avaient un diagnostic confirmé de carcinome papillaire de la thyroïde, 48 % de carcinome folliculaire de la thyroïde avec 17 % de cellules de Hürthle. Des métastases étaient présentes chez 95 % des patients : pulmonaires chez 68 %, dans les ganglions lymphatiques chez 67 %, osseuses chez 29 %, pleurales chez 18 % et hépatiques chez 15 %. Cinq patients n'avaient pas reçu de IRA au préalable en raison d'une inéligibilité, 63 % avaient reçu au préalable du lenvatinib, 60 % avaient reçu au préalable du sorafénib et 23 % avaient reçu à la fois du sorafénib et du lenvatinib. Le statut de performance ECOG initial était de 0 (48 %) ou 1 (52 %).
La durée médiane du traitement a été de 4,4 mois dans le groupe cabozantinib et de 2,3 mois dans le groupe placebo.

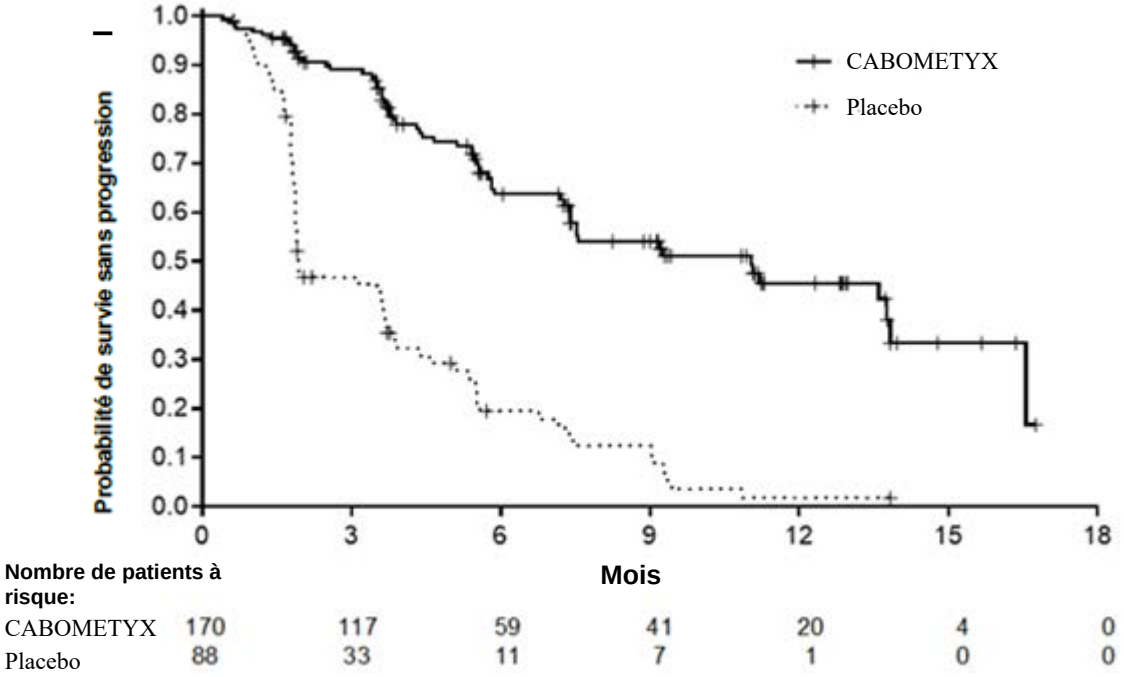
Les résultats de l'analyse principale (avec une date de clôture de la base au 19 août 2020 et une durée médiane de suivi de 6,2 mois pour la PFS), et l'analyse actualisée (avec une date de clôture de la base au 08 février 2021 et une durée médiane de suivi de 10,1 mois pour la PFS) sont présentés dans le Tableau 9.
L'essai n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative du taux de réponse objective (ORR) pour les patients randomisés sous cabozantinib (n=67) par rapport au placebo (n=33) : 15 % contre 0 %.
L'essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la PFS (suivi médian de 6,2 mois) pour les patients randomisés sous cabozantinib (n=125) par rapport au placebo (n=62).
Une analyse actualisée de la PFS et de l'OS (suivi médian de 10,1 mois) a été réalisée incluant 258 patients randomisés, 170 sous cabozantinib et 88 sous placebo.
L'analyse de la survie globale a été limitée par le fait que les patients du groupe placebo présentant une progression de la maladie confirmée avaient la possibilité de permuter pour recevoir le cabozantinib.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité (COSMIC-311)

	Analyse principale[1] (ITT)		**Analyse actualisée[2] (ITT complète)**	
	CABOMETYX (n=125)	**Placebo (n=62)**	**CABOMETYX (n=170)**	**Placebo (n=88)**
Survie Sans Progression (PFS)*				
Nombre d'évènements, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Maladie progressive	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Décès	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
PFS médiane (IC à 96 %) en mois	NE (5,7 ; NE)	1.9 (1,8 ; 3,6)	11.0 (7,4 ; 13,8)	1.9 (1,9 ; 3,7)
HR (IC à 96 %) [3]	0,22 (0,13 ; 0,36)		0,22 (0,15 ; 0,32)	
p[4]	< 0,0001			
Survie Globale				
Nombre d'évènements, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
HR (IC à 95 %) [3]	0,54 (0,27 ; 1,11)		0,76 (0,45 ; 1,31)	
	Analyse principale[1]			
Taux de réponse objective (ORR)[5]				
	CABOMETYX (n=67)		**Placebo (n=33)**	
Survie Globale (%)	10 (15)		0 (0)	
Réponse complète	0		0	
Réponse partielle	10 (15)		0	
Maladie stable	46 (69)		14 (42)	
Maladie progressive	4 (6)		18 (55)	

* L'analyse principale de la PFS comprenait la censure pour les nouveaux traitements anticancéreux. Les résultats pour la PFS avec et sans censure pour les nouveaux traitements anticancéreux étaient cohérents.
IC, intervalle de confiance ; NE, non évaluable
[1] La date limite de l'analyse principale est le 19 août 2020.
[2] La date limite de l'analyse actualisée est le 08 février 2021.
[3] Estimé par le modèle des risques proportionnels de Cox.
[4] Test du log-rank stratifié en fonction d'un traitement antérieur par lenvatinib (oui vs non) et de l'âge (≤ 65 ans vs > 65 ans) comme facteurs de stratification (selon les données IXRS).
[5] Sur la base des 100 premiers patients inclus dans l'étude avec une durée médiane de suivi de 8,9 mois, n=67 dans le groupe CABOMETYX et n=33 dans le groupe placebo. L'amélioration de l'ORR n'était pas statistiquement significative.

Figure 8 : Courbe de Kaplan Meier de la Survie Sans Progression (PFS) de l'étude COSMIC-311 (Analyse actualisée [date de clôture : 08 février 2021], N=258)



Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats de certaines études réalisées avec le cabozantinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des tumeurs solides malignes (voir rubrique 4.2. pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

ADVL 1211

Une étude de phase 1 (ADVL1211) du cabozantinib chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides a été menée par le Children Oncology Group (COG). Les patients éligibles étaient âgés de 2 ans à 18 ans. Cette étude a inclus des patients à trois doses différentes : 30 mg/m^2, 40 mg/m^2 et 55 mg/m^2 une fois par jour selon un schéma posologique continu (dose hebdomadaire calculée selon la surface corporelle et arrondie aux 20 mg les plus proches). La posologie du cabozantinib a été définie en fonction de la surface corporelle selon un nomogramme.

L'objectif était de définir la toxicité dose-limitante (TDL), de déterminer la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D), d'obtenir des données pharmacocinétiques préliminaires chez les enfants et d'explorer l'efficacité dans les tumeurs solides. Quarante et un patients ont été inclus, dont 36 ont fait l'objet d'une évaluation complète. Les patients présentaient une diversité de tumeurs solides : carcinome médullaire de la thyroïde (CMT) (n=5), ostéosarcome (n=2), sarcome d'Ewing (SEW) (n=4), rhabdomyosarcome (RMS) (n=2), autre sarcome des tissus mous (STM) (n=4), tumeur de Wilms (TW) (n=2), hépatoblastome (n=2), carcinome hépatocellulaire (CHC) (n=2), carcinome à cellules rénales (CCR) (n=3), tumeurs du système nerveux central (SNC) (n=9), et autres (n=6).

Parmi les 36 patients évalués, quatre patients (11,1%) ont obtenu une meilleure réponse complète ou une réponse partielle (PR) et huit patients (22,2%) ont eu une maladie stable (SD) (pendant au moins 6 cycles). Sur les 12 patients présentant une réponse partielle (PR) ou une maladie stable (SD) supérieure ou égale à 6 cycles, 10 patients appartenaient aux groupes cabozantinib 40 mg/m^2 ou 55 mg/m^2 (respectivement, sept et trois).

D'après l'évaluation centralisée, des réponses partielles ont été observées chez 2/5 patients atteints de carcinome médullaire de la thyroïde, un patient atteint d'une tumeur de Wilms et un patient atteint d'un sarcome à cellules claires.

ADVL1622

ADVL1622 a évalué l'activité du cabozantinib dans des tumeurs solides pédiatriques sélectionnées. Cet essai de phase 2, multicentrique, ouvert, en deux phases, a porté sur les sous-groupes stratifiés de tumeurs solides suivants : sous-groupes stratifiés des non-ostéosarcomes (incluant le sarcome d'Ewing, le rhabdomyosarcome (RMS), les sarcomes des tissus mous non-rhabdomyosarcomes (STMNR) et la tumeur de Wilms), sous-groupe stratifié des ostéosarcomes et sous-groupes stratifiés des tumeurs solides rares (y compris le carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), le carcinome à cellules rénales (CCR), le carcinome hépatocellulaire (CHC), l'hépatoblastome, le carcinome corticosurrénalien et d'autres tumeurs solides). Le cabozantinib a été administré par voie orale une fois par jour selon un schéma posologique continu de cycles de 28 jours à une dose de 40 mg/m^2/jour (dose hebdomadaire cumulée de 280 mg/m^2 en utilisant un nomogramme). Les patients étaient âgés de 2 à 30 ans au moment de l'inclusion dans l'étude pour tous les sous-groupes, et de 2 à 18 ans pour les carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT), les carcinomes à cellules claires (CCR) et les carcinomes hépatocellulaires (CHC).
Pour les sous-groupes des non-ostéosarcomes et des tumeurs rares, le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (ORR). Pour le sous-groupe des ostéosarcomes, un modèle en deux phase a été utilisé, comprenant un double critère de réponse objective (CR + PR) basé sur les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 et le succès du traitement défini par une maladie stable (SD) pendant ≥4 mois.
La pharmacocinétique du cabozantinib a été évaluée chez l'enfant et l'adolescent (voir rubrique 5.2)

Résumé des résultats d'efficacité

A la date de clôture des données (30 juin 2021), 108/109 patients avaient reçu au moins une dose de cabozantinib. Chaque sous-groupe stratifié des non-ostéosarcomes comprenait 13 patients. Aucune réponse au traitement n'a été observée dans ces sous-groupes. Le sous-groupe des ostéosarcomes comprenait au total 29 patients, dont 17 enfants (âgés de 9 à 17 ans) et 12 adultes (âgés de 18 à 22 ans).

Dans le sous-groupe des ostéosarcomes, tous les patients avaient reçu un traitement systémique antérieur. Une réponse partielle (PR) a été observée chez un adulte et un enfant. Le taux de contrôle de la maladie était de 34,5% (IC 95% : 17,9 ; 54,3).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Suite à l'administration orale de cabozantinib, les concentrations plasmatiques maximales de cabozantinib ont été atteintes entre 3 et 4 heures post-dose. Les profils de concentration plasmatique en fonction du temps affichent un deuxième pic environ 24 heures après l'administration, ce qui semble indiquer que le cabozantinib pourrait subir une recirculation entéro-hépatique.

L'administration quotidienne répétée de cabozantinib à une dose de 140 mg pendant 19 jours a donné lieu à une accumulation approximative moyenne de cabozantinib 4 à 5 fois supérieure (basée sur l'ASC) par rapport à l'administration d'une dose unique ; l'état stable est atteint vers le 15$^{-ème}$ jour.

Un repas riche en graisses a augmenté modérément les valeurs C_{max} et ASC (respectivement 41 % et 57 %) par rapport à des conditions de jeûne chez des volontaires sains auxquels une seule dose de 140 mg de cabozantinib avait été administrée par voie orale. On ne dispose d'aucune information quant à l'effet précis de la nourriture quand elle est prise 1 heure après l'administration de cabozantinib.

La bioéquivalence entre les formulations gélules et comprimés de cabozantinib n'a pu être établie après administration d'une dose unique de 140 mg chez des sujets sains. Une augmentation de 19 % du C_{max} de la formulation comprimé a été observée comparativement à la formulation en gélule. Une différence de moins de 10 % dans l'ASC a été observée entre les formulations comprimé et gélule de cabozantinib.

Distribution
Le cabozantinib se lie fortement aux protéines *in vitro* dans le plasma humain (≥ 99,7 %). L'analyse pharmacocinétique de population (PK) montre un volume de distribution du compartiment central (Vc/F) estimé à 212 L.

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

Le cabozantinib est un substrat pour le métabolisme du CYP3A4 in vitro, puisque des anticorps neutralisants du CYP3A4 inhibe la formation du métabolite oxyde XL184 N de plus de 80 % dans une incubation de microsomes hépatiques humains (MHH), catalysée par NADPH ; en revanche, les anticorps neutralisants de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1 n'ont aucun effet sur la formation des métabolites du cabozantinib. Un anticorps neutralisant du CYP2C9 a eu un effet minime sur la formation des métabolites du cabozantinib (à savoir une réduction inférieure à 20 %).

Élimination
Dans une analyse PK de population du cabozantinib utilisant des données collectées auprès de 1883 patients et de 140 volontaires sains après l'administration orale de doses allant de 20 à 140 mg, la demi-vie plasmatique terminale du cabozantinib a été d'environ 110 heures. La clairance moyenne (CL/F) à l'état d'équilibre a été estimée à 2,48 L/h. Au cours d'une période de collecte de 48 jours après une dose unique de ^{14}C-cabozantinib administrée à des volontaires sains, environ 81 % de la radioactivité totale administrée ont été récupérés dans les selles (54 %) et dans les urines (27 %).

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale
Au cours d'une étude dans l'insuffisance rénale menée avec une dose unique de cabozantinib de 60 mg, les rapports des moyennes géométriques des moindres carrés pour le cabozantinib plasmatique total, la C_{max} et l'$ASC_{0\text{-}inf}$ étaient de 19 % et de 30 % plus élevés chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (IC 90 % pour une C_{max} de 91,60 % à 155,51 % ; $ASC_{0\text{-}inf}$ de 98,79 % à 171,26 %), ainsi que de 2 % et de 6-7 % plus élevés (IC 90 % pour une C_{max} de 78,64 % à 133,52 % ; $ASC_{0\text{-}inf}$ de 79,61 % à 140,11 %), pour des patients atteints d'insuffisance rénale modérée comparés à des patients ayant une fonction rénale normale. Les moyennes géométriques ajustées par la méthode des moindres carrés pour l'$ASC_{0\text{-}inf}$ du cabozantinib plasmatique non lié était de 0,2 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (IC 90 % : 55,9 % ; 180 %) et de 17 % plus élevée (IC 90 % : 65,1 % ; 209,7 %) chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère n'ont pas été étudiés.

Insuffisance hépatique
Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population intégrée du cabozantinib chez des volontaires sains et des patients cancéreux (dont CHC), aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur l'exposition plasmatique moyenne au cabozantinib entre les sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 1425) et ceux présentant une insuffisance hépatique légère (n = 558). Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (n = 15) selon les critères du NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). La pharmacocinétique du cabozantinib n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Origine ethnique
Une analyse PK de population n'a identifié aucune différence cliniquement significative de la PK du cabozantinib en fonction de l'origine ethnique.

Population pédiatrique
Les données obtenues à partir d'une simulation réalisée avec le modèle pharmacocinétique développé chez des sujets sains ainsi que chez des patients adultes avec différents types de cancers, montrent que

chez les patients adolescents âgés de 12 ans et plus, une dose de 40 mg de cabozantinib une fois par jour pour les patients < 40 kg, ou une dose de 60 mg une fois par jour chez les patients ≥ 40 kg, entraîne une exposition plasmatique similaire à celle atteinte chez les adultes traités par 60 mg de cabozantinib une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Dans les deux études cliniques menées par le Children Oncology Group (COG) chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides (ADVL1211 et ADVL1622), le cabozantinib a été administré à une dose définie en fonction de la surface corporelle à l'aide d'un nomogramme, en utilisant les comprimés de 20 mg et 60 mg disponibles et destinés aux adultes. Parmi les 55 patients, l'âge médian était de 13 ans (de 4 à 18 ans). Une analyse pharmacocinétique de la population a été réalisée à partir des données pharmacocinétiques recueillies dans les deux études. La pharmacocinétique du cabozantinib a été correctement décrite par un modèle à deux compartiments avec des processus d'élimination et d'absorption de premier ordre. Rien n'indique que l'âge, le sexe, le groupe ethnique et le type de tumeur affectent la pharmacocinétique du cabozantinib chez les enfants et les adolescents. Seule la surface corporelle s'est avérée être un facteur prédictif significatif de la pharmacocinétique du cabozantinib. Aucune dépendance à la dose n'a été observée dans le modèle développé pour les trois niveaux de dose testés (30, 40 et 55 mg/m^2). L'exposition des enfants et des adolescents après l'administration d'une dose de 40 mg/m^2 basée sur la surface corporelle est similaire à l'exposition des adultes avec une dose fixe de 60 mg par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables non observés au cours des essais cliniques, mais constatés chez l'animal à des niveaux d'exposition comparables à ceux utilisés pour l'homme et pouvant avoir une implication clinique sont les suivants :

Chez le rat et le chien, dans des études de toxicité à doses répétées d'une durée maximale de 6 mois, les organes cibles de la toxicité ont été le tractus digestif, la moelle osseuse, les tissus lymphoïdes, le rein, les glandes surrénales et les tissus de l'appareil reproducteur. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour ces résultats était inférieure au niveau de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Le cabozantinib n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors d'une batterie standard de tests de génotoxicité. Le potentiel cancérigène du cabozantinib a été évalué chez deux espèces : des souris transgéniques rasH2 et des rats Sprague-Dawley. Dans l'étude de cancérogénèse de deux ans réalisée chez le rat, des effets néoplasiques liés au cabozantinib se sont manifestés ; par une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes bénins, seuls ou en association avec des phéochromocytomes malins/complexes de la médullo-surrénale, observés dans les deux sexes à des niveaux d'exposition bien inférieurs au niveau d'exposition attendu chez l'homme. La pertinence clinique des lésions néoplasiques observées chez le rat est incertaine mais susceptible d'être faible. Le cabozantinib n'a pas été cancérigène dans un modèle murin rasH2 avec un niveau d'exposition légèrement supérieur par rapport à l'exposition prévue chez l'homme lors du traitement.

Les études de fertilité chez le rat ont mis en évidence une diminution de la fertilité chez les mâles et les femelles. En outre, une hypospermatogenèse a été observée chez des chiens mâles à des niveaux d'exposition inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

Des études sur le développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, le cabozantinib a provoqué une perte post-implantation, un œdème fœtal, une fente palatine/labiale, une aplasie dermique et une queue tordue ou rudimentaire. Chez le lapin, le cabozantinib a produit des changements des tissus mous fœtaux (taille réduite de la rate, lobe pulmonaire moyen petit ou absent) et une incidence fœtale accrue de malformations totales. La NOAEL de la toxicité embryo-fœtale et les résultats tératogènes étaient inférieurs aux niveaux de l'exposition clinique humaine à une dose thérapeutique prévue.

De jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de plus de 2 ans) auxquels le cabozantinib a été administré ont présenté une augmentation des globules blancs, une diminution de l'hématopoïèse,

un appareil reproducteur féminin prépubère /immature (sans ouverture vaginale retardée), des anomalies dentaires, une diminution de la minéralité et de la densité osseuse, une pigmentation du foie et une hyperplasie lymphoïde des ganglions. Les résultats observés sur l'utérus/les ovaires et la diminution de l'hématopoïèse se sont révélés transitoires, tandis que les effets sur les paramètres osseux et la pigmentation hépatique ont été persistants. L'évaluation chez les jeunes rats (comparables à une population pédiatrique de moins de 2 ans) a montré des effets similaires, avec des signes supplémentaires dans l'appareil reproducteur masculin (dégénérescence et/ou atrophie des tubules séminifères dans les testicules, réduction du sperme luminal dans l'épididyme), et avec une sensibilité accrue à la toxicité du cabozantinib plus élevée à doses comparables

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé
Cellulose microcristalline
Lactose anhydre
Hydroxypropyl cellulose
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose 2910
Dioxyde de titane
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en HDPE avec fermeture sécurité enfant en polypropylène, trois capsules déshydratantes de gel de silice et un tampon en polyester. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé
EU/1/16/1136/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 septembre 2016
Date du dernier renouvellement : 21 avril 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu France

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Pays-Bas

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé
cabozantinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg de cabozantinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

A éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1136/002

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé
cabozantinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 40 mg de cabozantinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

A éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1136/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé
cabozantinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 60 mg de cabozantinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

A éliminer conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1136/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 20 mg, comprimé pelliculé
cabozantinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 20 mg de cabozantinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1136/002

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 40 mg, comprimé pelliculé
cabozantinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 40 mg de cabozantinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1136/004

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Etiquette flacon

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CABOMETYX 60 mg, comprimé pelliculé
cabozantinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalant à 60 mg de cabozantinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1136/006

13. NUMÉRO DU LOT, CODES DON ET PRODUIT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

CABOMETYX 20 mg comprimés pelliculés
CABOMETYX 40 mg comprimés pelliculés
CABOMETYX 60 mg comprimés pelliculés
cabozantinib

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que CABOMETYX et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CABOMETYX ?
3. Comment prendre CABOMETYX ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver CABOMETYX ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que CABOMETYX et dans quels cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que CABOMETYX ?

CABOMETYX est un médicament contre le cancer contenant une substance active, le cabozantinib. Il est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- le cancer du rein avancé appelé carcinome à cellules rénales avancé,
- le cancer du foie quand un médicament anticancéreux spécifique (le sorafénib) n'arrête plus la progression de la maladie.

CABOMETYX est également utilisé pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, un type de cancer de la glande thyroïde, quand l'iode radioactif et les autres traitements anticancéreux n'arrêtent pas la progression de la maladie.

CABOMETYX peut être administré en association avec le nivolumab contre le cancer à cellules rénales. Il est important que vous lisiez également la notice du nivolumab. Si vous avez des questions sur ces médicaments, veuillez consulter votre médecin.

Comment fonctionne CABOMETYX ?

CABOMETYX agit en bloquant l'action de protéines appelées récepteurs à Tyrosine Kinase (RTKs) qui sont impliquées dans la croissance des cellules et dans le développement de nouveaux vaisseaux sanguins pour les alimenter. Ces protéines peuvent être présentes en grande quantité dans les cellules cancéreuses, et en bloquant leur action, ce médicament peut ralentir la vitesse de croissance de la tumeur et aider à arrêter l'alimentation sanguine dont le cancer a besoin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CABOMETYX ?

Ne prenez jamais CABOMETYX :

- si vous êtes allergique au cabozantinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre CABOMETYX si :

- vous avez une tension artérielle élevée.
- vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.
- vous avez des diarrhées.
- vous avez eu récemment des saignements importants.
- vous avez subi une intervention chirurgicale au cours du dernier mois (ou si vous devez subir une intervention chirurgicale), y compris une chirurgie dentaire.
- vous êtes atteint 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 récemment un problème de caillots sanguins dans la jambe, un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque.
- vous avez des problèmes de thyroïde. Informez votre médecin si vous vous fatiguez plus facilement, si vous êtes plus frileux que d'autres personnes ou si votre voix devient plus grave pendant que vous prenez ce médicament.
- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins.

Prévenez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations décrites ci-dessus.
Vous pourriez avoir besoin d'un traitement pour y remédier ou votre médecin pourra décider de modifier votre dose de CABOMETYX, ou d'arrêter complètement le traitement. Voir également la rubrique 4 « Effets indésirables éventuels ».
Vous devez aussi informer votre dentiste que vous prenez ce médicament. Il est important pour votre santé que vous ayez une bonne hygiène bucco-dentaire pendant le traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de CABOMETYX n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents. Les effets de ce médicament sur les patients de moins de 18 ans ne sont pas connus.

Autres médicaments et CABOMETYX

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance. En effet, CABOMETYX peut affecter le mode de fonctionnement d'autres médicaments. De même, certains médicaments peuvent affecter le mode de fonctionnement de CABOMETYX. Votre médecin sera peut-être amené à modifier la/les dose(s) qui vous a/ont été prescrite(s). Vous devez informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez et en particulier si vous prenez les médicaments suivants :

- Médicaments qui traitent les infections fongiques (mycoses), tels que : itraconazole, kétoconazole et posaconazole.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), tels que : érythromycine, clarithromycine et rifampicine.
- Médicaments anti-allergiques tels que : fexofénadine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur à la poitrine due à une mauvaise irrigation du cœur) tel que la ranolazine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie ou les convulsions, tels que : phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital.

- Préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), parfois utilisées pour traiter la dépression ou un état associé à la dépression, tel que l'anxiété.
- Médicaments utilisés pour fluidifier le sang (anticoagulants) tels que la warfarine et le dabigatran étexilate.
- Médicaments qui traitent l'hypertension ou un autre trouble cardiaque, tels que : aliskiren, ambrisentan, digoxine, talinolol et tolvaptan.
- Médicaments pour traiter le diabète tels que : saxagliptine et sitagliptine.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte tels que la colchicine.
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH ou le SIDA tels que : éfavirenz, ritonavir, maraviroc et emtricitabine.
- Médicaments utilisés pour éviter le rejet d'une greffe (ciclosporine) et médicaments à base de ciclosporine pour traiter l'arthrite rhumatoïde et le psoriasis.

CABOMETYX avec des aliments

Évitez de consommer des produits contenant du pamplemousse pendant toute la durée du traitement, ces derniers pouvant augmenter les taux de CABOMETYX dans votre sang.

Grossesse, allaitement et fertilité

Évitez de tomber enceinte ou que votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement par CABOMETYX. Si vous ou votre partenaire êtes en capacité de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et au moins pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées pendant un traitement par ce médicament (voir aussi la rubrique Autres médicaments et CABOMETYX ci-dessus)

Prévenez votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte ou planifiez une grossesse pendant votre traitement par ce médicament.

Prévenez votre médecin AVANT de prendre ce médicament si vous ou votre partenaire envisagez ou avez l'intention de concevoir un enfant après la fin de votre traitement. Il est possible que votre fertilité soit affectée par le traitement par ce médicament.

Les femmes traitées par ce médicament ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le cabozantinib et/ou ses métabolites pouvant être excrétés dans le lait maternel et être nocifs pour votre enfant.

Si vous prenez ce médicament pendant que vous utilisez des contraceptifs oraux, ces derniers peuvent être inefficaces. Vous devez également utiliser une méthode de contraception mécanique (par exemple : préservatif ou diaphragme) pendant votre traitement par ce médicament et au moins pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faites preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez une machine. N'oubliez pas que le traitement par CABOMETYX peut générer de la fatigue ou de la faiblesse et peut affecter votre habilité à conduire ou à utiliser des machines.

CABOMETYX contient du lactose
Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a diagnostiqué une intolérance à certains sucres, consultez-le avant de prendre ce médicament.

CABOMETYX contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est

essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre CABOMETYX ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Vous devez continuer à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin décide d'arrêter votre traitement. Si vous avez des effets indésirables graves, votre médecin pourra décider de modifier votre dose ou d'arrêter le traitement plus tôt que prévu. Votre médecin vous dira si votre dose doit être modifiée.

CABOMETYX doit être pris une fois par jour. La dose habituelle est de 60 mg. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.
Lorsque ce médicament est administré en association avec le nivolumab pour le traitement du cancer du rein avancé, la dose recommandée de CABOMETYX est de 40 mg une fois par jour.

Vous ne devez pas prendre CABOMETYX avec de la nourriture. Vous ne devez rien manger pendant au moins 2 heures avant et pendant au moins 1 heure après la prise du médicament. Le comprimé doit être avalé avec un grand verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être écrasés.

Si vous avez pris plus de CABOMETYX que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de ce médicament que ce qui vous a été prescrit, parlez-en à un médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital avec les comprimés et cette notice.

Si vous oubliez de prendre CABOMETYX
- Si la prochaine dose est prévue dans les 12 heures ou plus qui suivent la dose oubliée, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si la prochaine dose est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez d'utiliser CABOMETYX
L'arrêt de votre traitement peut arrêter l'effet du médicament. N'arrêtez pas le traitement par ce médicament à moins d'en avoir discuté avec votre médecin.

Lorsque ce médicament est administré en association avec le nivolumab, vous recevrez d'abord le nivolumab suivi de CABOMETYX.

Veuillez consulter la notice du nivolumab afin de comprendre l'utilisation de ce médicament. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin vous demandera peut-être de diminuer la dose de CABOMETYX. Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pour vous aider à contrôler les effets indésirables.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous notez l'un des effets indésirables suivants ; vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :
- Symptômes incluant des douleurs abdominales, des nausées (mal au cœur), des vomissements, de la constipation ou de la fièvre. Il peut s'agir de signes d'une perforation gastro-intestinale, un trou qui se forme dans votre estomac ou vos intestins et qui peut mettre votre vie en danger. Les perforations gastro-intestinales sont fréquentes (elles peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur

10).
- Saignements sévères ou incontrôlables, avec des symptômes tels que : vomissement de sang, selles noires, sang dans les urines, mal de tête, toux avec expectoration de sang. Ils sont fréquents (ils peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Sensation de somnolence, de confusion ou de perte de connaissance. Cela peut être dû à des problèmes de foie qui sont fréquents (ils peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Gonflement, ou essoufflement. Ils sont très fréquents (ils peuvent affecter plus d'1 personne sur10).
- Plaie qui ne cicatrise pas. Peu fréquent (cela peut affecter 1 personne sur 100).
- Spasmes, céphalées, confusion ou difficultés de concentration. Il peut s'agir de signes d'une maladie appelée syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Le SEPR est peu fréquent (il peut affecter 1 personne sur 100).
- Douleur de la bouche, des dents et/ou de la mâchoire, gonflement ou lésions à l'intérieur de la bouche, engourdissement ou sensation de lourdeur de la mâchoire, ou déchaussement d'une dent. Il peut s'agir de signes d'une atteinte osseuse de la mâchoire (ostéonécrose). Elle est peu fréquente (elle peut affecter 1 personne sur 100).

Autres effets indésirables avec CABOMETYX utilisé seul :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)
- Anémie (taux faible de globules rouges qui transportent l'oxygène dans le sang), taux faible des plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler)
- Baisse de l'activité de la thyroïde ; les symptômes peuvent être : fatigue, prise de poids, constipation, sensation de froid et peau sèche
- Perte d'appétit, modification du goût
- Diminution du taux de magnésium ou de potassium dans le sang
- Diminution du taux d'albumine dans le sang (protéine qui transporte dans votre corps des substances telles que les hormones, les médicaments et les enzymes)
- Maux de tête, sensation vertigineuse
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Saignements
- Difficulté pour parler, enrouement (dysphonie), toux, essoufflement
- Troubles digestifs, y compris diarrhées, nausées, vomissements, constipation, indigestion et douleurs abdominales
- Rougeur, gonflement ou douleur dans la bouche ou la gorge (stomatite)
- Eruption cutanée avec parfois des vésicules, démangeaisons, douleurs des mains ou de la plante des pieds, éruption
- Douleur dans les bras, les mains, les jambes ou les pieds
- Sensation de fatigue ou de faiblesse, inflammation de la muqueuse buccale et gastro-intestinale, gonflement de vos jambes et de vos bras
- Perte de poids
- Tests de la fonction hépatique anormaux (taux des enzymes hépatiques augmentés : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase)

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
- Abcès (amas de pus avec gonflement et inflammation)
- Faible taux de globules blancs (qui sont importants pour lutter contre les infections)
- Déshydratation
- Diminution du taux de phosphate, de sodium, et de calcium dans le sang
- Augmentation du taux de potassium dans le sang
- Augmentation du taux de bilirubine dans le sang (pouvant entraîner une jaunisse / une peau ou

des yeux jaunes)
- Augmentation (hyperglycémie) ou diminution (hypoglycémie) du taux de sucre dans le sang
- Inflammation des nerfs (provoquant engourdissement, faiblesse, picotement, douleur à type de brûlure dans les membres
- Sifflement d'oreille (acouphène)
- Caillots sanguins dans les veines
- Caillots sanguins dans les poumons
- Inflammation du pancréas, déchirure douloureuse ou raccordement anormal des tissus (fistule), reflux gastro-œsophagien (entrainant des remontées acides dans l'estomac), hémorroïdes, bouche sèche et douleur dans la bouche, difficulté à avaler
- Démangeaisons sévères de la peau, alopécie (perte et amincissement des cheveux), peau sèche, acné, changement de couleur des cheveux, épaississement des couches supérieures de la peau, rougeur de la peau
- Tests de la fonction hépatique anormaux (taux augmentés des enzymes hépatiques dans le sang : phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase)
- Tests de la fonction rénale anormaux (taux augmentés de la créatinine dans le sang)
- Taux élevé de l'enzyme qui dégrade les graisses (lipase) et de l'enzyme qui dégrade l'amidon (amylase)
- Augmentation du taux de cholestérol ou de triglycérides dans le sang
- Infection pulmonaire (pneumonie)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 100)
- Spasmes, accident vasculaire cérébral
- Tension artérielle très élevée
- Caillots sanguins dans les artères
- Diminution de l'écoulement de bile par le foie
- Sensation de brûlure ou de douleur de la langue (glossodynie)
- Crise cardiaque
- Caillot/embole qui a parcouru vos artères et s'est coincé
- Affaissement du poumon avec la présence d'air bloqué dans l'espace situé entre le poumon et la cage thoracique, et provoquant souvent un essoufflement (pneumothorax)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
- Elargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vasculite cutané)

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec CABOMETYX utilisé en association avec le nivolumab :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10)
- Infections des voies respiratoires supérieures
- Fonctionnement de la thyroïde réduit ; les symptômes peuvent inclure fatigue, prise de poids, constipation, frilosité et sécheresse de la peau
- Fonctionnement de la thyroïde augmenté ; les symptômes peuvent inclure un rythme cardiaque élevé, transpiration et perte de poids
- Appétit diminué, altération du goût
- Maux de tête, sensations vertigineuses
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Difficulté à parler, enrouement (dysphonie), toux et respiration courte

- Troubles digestifs, incluant diarrhée, nausée, vomissements, indigestion, douleur abdominale et constipation
- Rougeur, gonflement ou douleur dans la bouche ou la gorge (stomatite)
- Eruption cutanée parfois accompagnée de vésicules, démangeaisons, douleurs des mains ou de la plante des pieds, éruption cutanée ou démangeaisons sévères de la peau
- Douleur dans les articulations (arthralgie), spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculaire
- Protéine dans les urines (voir la rubrique Modifications des résultats des tests biologiques)
- Sensation de fatigue ou faiblesse, fièvre et œdème (gonflement)
- Tests de la fonction hépatique anormaux (taux sanguins des enzymes hépatiques augmentés : aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase ou phosphatase alcaline ; taux sanguins augmentés de la bilirubine (produit de dégradation))
- Tests de la fonction rénale anormaux (augmentation des quantités de créatinine dans votre sang)
- Taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie) ou faible (hypoglycémie)
- Anémie (faible taux de globules rouges (qui transportent l'oxygène), faible taux de globules blancs (qui sont importants pour lutter contre les infections), faible taux de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler)
- Augmentation du taux de l'enzyme qui dégrade les graisses (lipase) et de l'enzyme qui dégrade l'amidon (amylase)
- Taux de phosphate diminué
- Augmentation ou diminution des taux de potassium
- Taux sanguins de calcium, de magnésium ou de sodium diminués ou augmentés
- Diminution du poids corporel

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infection pulmonaire grave (pneumonie)
- Augmentation dans le sang du nombre de certains globules blancs appelés éosinophiles
- Réaction allergique (incluant réaction anaphylactique)
- Diminution de la sécrétion des hormones produites par les glandes surrénales (glandes situées au-dessus des reins)
- Déshydratation
- Inflammation des nerfs (provoquant un engourdissement, une faiblesse, des picotements ou une sensation de brûlure dans les bras et les jambes)
- Sifflement d'oreille (acouphène)
- Sécheresse des yeux et vision trouble
- Modification du rythme ou de la fréquence cardiaques, fréquence cardiaque élevée
- Caillots de sang dans les vaisseaux sanguins
- Inflammation des poumons (pneumopathie caractérisée par une toux et des difficultés à respirer), caillots de sang dans les poumons, liquides autour des poumons
- Saignement de nez
- Inflammation du colon (colite), bouche sèche, douleur dans la bouche, inflammation de l'estomac (gastrite) et hémorroïdes
- Inflammation du foie (hépatite)
- Sécheresse de la peau et rougeur de la peau
- Alopécie (chute des cheveux et cheveux clairsemés), changement de la couleur des cheveux
- Inflammation des articulations (arthrite)
- Insuffisance rénale (y compris une diminution brutale du fonctionnement des reins)
- Douleur, douleur dans la poitrine
- Augmentation des taux de triglycérides dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques liées à la perfusion du médicament nivolumab
- Inflammation de la glande pituitaire située à la base du cerveau (hypophysite), gonflement de la glande thyroïde (thyroïdite)
- Inflammation temporaire des nerfs entraînant : douleur, faiblesse et paralysie des extrémités (syndrome de Guillain Barré) ; faiblesse musculaire et fatigue sans atrophie (syndrome myasthénique)
- Inflammation du cerveau
- Inflammation de l'œil (qui provoque douleur et rougeur)
- Inflammation du muscle cardiaque
- Caillot/embole qui a parcouru vos artères et s'est coincé
- Inflammation du pancréas (pancréatite), perforation intestinale, sensation de brûlure ou de douleur dans la langue (glossodynie)
- Maladie de la peau avec des plaques de peau rouge épaissie, souvent avec des squames argentées (psoriasis)
- Urticaire (éruption cutanée avec démangeaisons)
- Faiblesse musculaire, non causée par l'exercice (myopathie), lésions osseuses de la mâchoire, déchirure douloureuse ou connexion anormale des tissus de votre corps (fistule)
- Inflammation du rein
- Affaissement du poumon avec la présence d'air bloqué dans l'espace situé entre le poumon et la cage thoracique, et provoquant souvent un essoufflement (pneumothorax)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)

- Inflammation des vaisseaux sanguins de la peau (vasculite cutanée)
- Destruction progressive et perte des voies biliaires intrahépatiques et jaunisse

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuerez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver CABOMETYX ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, ainsi que sur l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient CABOMETYX

La substance active est le (S)-malate de cabozantinib.
CABOMETYX 20 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib

équivalent à 20 mg de cabozantinib.
CABOMETYX 40 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 40 mg de cabozantinib.
CABOMETYX 60 mg comprimé pelliculé : chaque comprimé contient du (S)-malate de cabozantinib équivalent à 60 mg de cabozantinib.

Les autres composants sont :

-Comprimé : cellulose microcristalline, lactose anhydre, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodique, dioxyde de silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, (pour le lactose, voir la rubrique 2).

-Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente CABOMETYX et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de CABOMETYX 20 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ronds, non sécables, portant l'inscription XL d'un côté et 20 de l'autre.
Les comprimés de CABOMETYX 40 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, triangulaires, non sécables, portant l'inscription XL d'un côté et 40 de l'autre.
Les comprimés de CABOMETYX 60 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, ovales, non sécables, portant l'inscription XL d'un côté et 60 de l'autre.

CABOMETYX est conditionné dans des étuis en carton contenant un flacon en plastique de 30 comprimés pelliculés.
Le flacon contient 3 capsules déshydratantes de gel de silice et un tampon de polyester pour éviter d'endommager les comprimés pelliculés. Conserver les capsules déshydratantes et le tampon en polyester dans le flacon et ne pas avaler les capsules déshydratantes.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
France

Fabricant
Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Pays-Bas

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg
Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika
Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España
Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska
Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország
IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 -555 5930

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska
Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

România
Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija
PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika
Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Autres sources d'information
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament : http://www.ema.europa.eu