

Carcinoma differenziato della tiroide refrattario alla terapia con iodio radioattivo: AIFA approva la rimborsabilità per la nuova indicazione di Cabometyx (cabozantinib compresse)

Milano, 13 gennaio 2023 – L'agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità di *cabozantinib compresse* per il trattamento del **carcinoma differenziato della tiroide refrattario** alla terapia con iodio radioattivo.

L'approvazione italiana fa seguito al parere positivo del Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) dell'EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) di marzo 2022, relativo all'uso di cabozantinib compresse come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non elegibile allo iodio radioattivo che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica. Il farmaco, in considerazione dell'importante bisogno clinico insoddisfatto e del valore terapeutico aggiunto, era stato reso disponibile attraverso la legge 648/2020 a partire da ottobre 2021 (G.U. n.238 del 05-10-2021).

“L'approvazione della rimborsabilità di cabozantinib per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide refrattario alla terapia con iodio radioattivo e in progressione durante terapia medica sistemica di prima linea è un importante risultato per la gestione clinica di questi pazienti. Il vero significato è quello di avere a disposizione un'altra arma terapeutica per questi pazienti che così potranno guadagnare ulteriori mesi e anni di vita. La comunità scientifica endocrinologica ed in particolare quella tiroidea conosce già cabozantinib per la sua capacità di arrestare la crescita del carcinoma midollare della tiroide: questa approvazione consentirà di poterlo utilizzare in un contesto altrettanto importante dal punto di vista clinico” - ha commentato la **Prof.ssa Rossella Elisei Presidente Associazione Italiana della Tiroide (AIT)**

L'efficacia del trattamento emerge dai risultati dello studio di Fase III COSMIC-311 che, all'analisi *ad interim* pre-pianificata, ha dimostrato come cabozantinib sia in grado di ridurre del 78% il rischio di progressione di malattia o di morte rispetto a placebo.¹ A questo follow-up mediano di 6,2 mesi, la mediana di PFS non è stata raggiunta nei pazienti trattati con cabozantinib (IC al 96%: 5,7–non stimabile) ed è stata di 1,9 mesi (IC al 96%: 1,8-3,6 mesi) per il placebo. I risultati per il co-primary endpoint relativo al tasso di risposta obiettiva nei primi 100 pazienti randomizzati dopo sei mesi erano a favore di cabozantinib (15%) rispetto al placebo (0%), sebbene questa differenza non fosse statisticamente significativa (P=0,028).

“L'approvazione di cabozantinib come terapia di II/III linea è un passo avanti fondamentale nella cura dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, radio-iodio resistente, in progressione dopo una prima linea di trattamento. - ha commentato la Prof.ssa Laura Locati, Direttore SC Oncologia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS (Pavia) & Professore associato di Oncologia Medica, Università di Pavia- L'efficacia di cabozantinib è stata testata in uno studio randomizzato, dove cabozantinib ha dimostrato di ridurre la probabilità di progressione del tumore alla tiroide del 78% rispetto al placebo, andando quindi a rispondere ad uno specifico bisogno di cura per cui, ad oggi, non

esisteva ancora uno standard di cura. Nello studio COSMIC-311 la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 11.0 mesi”.

Al Congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 era stata presentata un'ulteriore analisi, con follow-up mediano di 10,1 mesi; cabozantinib ha confermato una sopravvivenza mediana libera da progressione superiore a placebo (11,0 mesi rispetto a 1,9 mesi, rispettivamente) e una riduzione mantenuta del rischio di progressione di malattia o di morte del 78% rispetto a placebo.² Il profilo di sicurezza emerso dallo studio COSMIC-311 nelle due analisi è stato coerente con quello precedentemente osservato per cabozantinib e gli eventi avversi sono stati gestiti con modificazioni del dosaggio.^{1,2}

“La decisione dell'Agenzia Italiana del Farmaco rappresenta un ulteriore passo avanti nel carcinoma differenziato della tiroide refrattario alla terapia con iodio radioattivo, assicurando una ulteriore opzione terapeutica affidabile per tutte le persone che oggi non dispongono di trattamenti standard dopo progressione a terapia medica sistemica di prima linea”. - ha dichiarato Paola Mazzanti, Direttore Medico di Ipsen Italia "Con questa notizia siamo orgogliosi di confermare il nostro impegno trentennale in oncologia, orientato alla ricerca e allo sviluppo di soluzioni volte a migliorare la qualità della vita di tutti i pazienti.”

Il carcinoma differenziato della tiroide refrattario al radioiodio (RAI-R DTC)

Nel 2020 sono stati diagnosticati più di 580.000 nuovi casi di carcinoma tiroideo a livello mondiale.³

Il tumore della tiroide è la nona neoplasia più comune a livello globale e la sua incidenza è tre volte maggiore nelle donne rispetto agli uomini, rappresentando una diagnosi di tumore su 20 tra le donne.³ I tumori della tiroide comprendono le forme differenziate, midollare e anaplastica; i tumori differenziati della tiroide (DTC) costituiscono circa il 90-95% dei casi.^{5,6} Questi comprendono le forme papillare, follicolare e a cellule di Hürthle.^{3,4} Il carcinoma differenziato della tiroide (DTC) viene comunemente trattato con la chirurgia, seguita da ablazione con iodio radioattivo (RAI) del tessuto tiroideo residuo, ma circa il 5-15% dei casi è resistente al trattamento con RAI.⁷ I pazienti che sviluppano resistenza a radio iodio hanno una prognosi sfavorevole con una sopravvivenza stimata media da tre a cinque anni.⁸

Lo studio COSMIC-311

COSMIC-311 è uno studio di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha arruolato 258 pazienti in 164 centri a livello globale.¹ I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 a ricevere 60 mg di cabozantinib al giorno o placebo.¹ Gli endpoint primari erano la sopravvivenza libera da progressione nella popolazione intention-to-treat e il tasso di risposta obiettiva, nei primi 100 pazienti randomizzati (tasso di risposta obiettiva nella popolazione intention-to-treat [OITT]), entrambi valutati da un comitato radiologico indipendente in cieco. Endpoint aggiuntivi comprendono la sicurezza, la sopravvivenza globale e la qualità di vita.¹ Ulteriori informazioni sullo studio sono disponibili sul sito [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Cabozantinib

Cabozantinib è una piccola molecola somministrata per via orale che inibisce recettori multipli della tirosin-chinasi come VEGFR, MET, RET e la famiglia dei TAM (TYRO3, MER, AXL). Questi recettori di tirosin-chinasi sono coinvolti in processi cellulari normali e patologici, come l'oncogenesi, la metastasi, l'angiogenesi tumorale (la crescita di nuovi vasi sanguigni di cui i tumori hanno bisogno per crescere), la resistenza ai farmaci, la modulazione delle attività immunitarie e il mantenimento del microambiente tumorale.

Exelixis ha concesso a Ipsen i diritti di esclusiva per la commercializzazione e l'ulteriore sviluppo clinico di cabozantinib al di fuori degli Stati Uniti e del Giappone.

Exelixis ha concesso i diritti di esclusiva a Takeda per la commercializzazione e l'ulteriore sviluppo clinico di cabozantinib per tutte le indicazioni future in Giappone.

Exelixis detiene i diritti di esclusiva per sviluppare e commercializzare cabozantinib negli Stati Uniti. In più di 60 Paesi al di fuori di Stati Uniti e Giappone, compresa l'Unione Europea (E.U.), cabozantinib è attualmente indicato come:

- monoterapia nel carcinoma a cellule renali avanzato:
- come trattamento di prima linea di pazienti adulti a rischio intermedio o sfavorevole
- negli adulti in seguito a precedente terapia mirata al fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)
- in combinazione con nivolumab per il trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti
- monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti con tumore della tiroide differenziato (DTC) localmente avanzato o metastatico, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (RAI) in progressione durante o dopo terapia sistemica
- monoterapia per il trattamento del carcinoma epatocellulare (HCC) negli adulti trattati in precedenza con sorafenib.

Le raccomandazioni dettagliate per l'uso di cabozantinib sono descritte nel [Riassunto delle caratteristiche del prodotto \(UE SmPC\)](#).

Informazioni su Ipsen

Ipsen è un'azienda biofarmaceutica globale impegnata nello sviluppo di soluzioni innovative in oncologia, malattie rare e neuroscienze. La nostra pipeline è basata sull'innovazione continua supportata da 100 anni di esperienza oltre e da Hub internazionali negli Stati Uniti, in Francia e nel Regno Unito. I nostri team sono presenti in oltre 40 Paesi e le nostre partnership in tutto il mondo ci permettono di portare i farmaci ai pazienti in più di 100 Paesi.

Oggi, Ipsen è quotata in borsa a Parigi (Euronext: IPN) e negli Stati Uniti attraverso uno Sponsored Level I American Depositary Receipt program (ADR: IPSEY). Per ulteriori informazioni: www.ipsen.com

Per ulteriori informazioni:

Chiara LOPRIENO | +39 3488818732 | chiara.loprieno@ipsen.com

Maria Lucia BURRIESCI | +39 3351056045 | maria.lucia.burriesci@ipsen.com

Bibliografia

1. Brose *et al.*, Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2021; 22:8. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6).
2. Capdevila *et al.*, ESMO 2021. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with radioiodine-refractory (RAIR) differentiated thyroid cancer (DTC) who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy: updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial and prespecified subgroup analyses based on prior VEGFR-targeted therapy.
3. H *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*. doi: 10.3322/caac.21660.
4. Net. ASCO. Thyroid Cancer: Introduction. Last accessed: December 2021. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/thyroid-cancer/introduction>.

5. Chen D. *et al.* Innovative analysis of distant metastasis in differentiated thyroid cancer. *Oncol Lett* 19: 1985-1992, 2020. doi: 10.3892/ol.2020.11304.
6. Worden F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 6:267-279. doi: 10.1177/1758834014548188.
7. Fugazzola L. *et al.* 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2019;8:227-245. doi: 10.1159/000502229.

Disclaimers and/or Forward-Looking Statements

The forward-looking statements, objectives and targets contained herein are based on Ipsen's management strategy, current views and assumptions. Such statements involve known and unknown risks and uncertainties that may cause actual results, performance or events to differ materially from those anticipated herein. All of the above risks could affect Ipsen's future ability to achieve its financial targets, which were set assuming reasonable macroeconomic conditions based on the information available today. Use of the words 'believes', 'anticipates' and 'expects' and similar expressions are intended to identify forward-looking statements, including Ipsen's expectations regarding future events, including regulatory filings and determinations. Moreover, the targets described in this document were prepared without taking into account external-growth assumptions and potential future acquisitions, which may alter these parameters. These objectives are based on data and assumptions regarded as reasonable by Ipsen. These targets depend on conditions or facts likely to happen in the future, and not exclusively on historical data. Actual results may depart significantly from these targets given the occurrence of certain risks and uncertainties, notably the fact that a promising medicine in early development phase or clinical trial may end up never being launched on the market or reaching its commercial targets, notably for regulatory or competition reasons. Ipsen must face or might face competition from generic medicine that might translate into a loss of market share. Furthermore, the research and development process involves several stages each of which involves the substantial risk that Ipsen may fail to achieve its objectives and be forced to abandon its efforts with regards to a medicine in which it has invested significant sums. Therefore, Ipsen cannot be certain that favorable results obtained during preclinical trials will be confirmed subsequently during clinical trials, or that the results of clinical trials will be sufficient to demonstrate the safe and effective nature of the medicine concerned. There can be no guarantees a medicine will receive the necessary regulatory approvals or that the medicine will prove to be commercially successful. If underlying assumptions prove inaccurate or risks or uncertainties materialize, actual results may differ materially from those set forth in the forward-looking statements. Other risks and uncertainties include but are not limited to, general industry conditions and competition; general economic factors, including interest rate and currency exchange rate fluctuations; the impact of pharmaceutical industry regulation and healthcare legislation; global trends toward healthcare cost containment; technological advances, new medicine and patents attained by competitors; challenges inherent in new-medicine development, including obtaining regulatory approval; Ipsen's ability to accurately predict future market conditions; manufacturing difficulties or delays; financial instability of international economies and sovereign risk; dependence on the effectiveness of Ipsen's patents and other protections for innovative medicines; and the exposure to litigation, including patent litigation, and/or regulatory actions. Ipsen also depends on third parties to develop and market some of its medicines which could potentially generate substantial royalties; these partners could behave in such ways which could cause damage to Ipsen's activities and financial results. Ipsen cannot be certain that its partners will fulfil their obligations. It might be unable to obtain any benefit from those agreements. A default by any of Ipsen's partners could generate lower revenues than expected. Such situations could have a negative impact on Ipsen's business, financial position or performance. Ipsen expressly disclaims any obligation or undertaking to update or revise any forward-looking statements, targets or estimates contained in this press release to reflect any change in events, conditions, assumptions or circumstances on which any such statements are based, unless so required by applicable law. Ipsen's business is subject to the risk factors outlined in its registration documents filed with the French Autorité des Marchés Financiers. The risks and uncertainties set out are not exhaustive and the reader is advised to refer to Ipsen's latest Universal Registration Document, available on ipсен.com.