



Version n°X du JJ/MM/YYYY - N° :

Titre de l'étude	Facteurs prédictifs de réponse prolongée aux ITK dans les cancers médullaires réfractaires
Acronyme	Cancer Médullaire thyroïdien Réfractaire: facteurs prédictifs de réponse Thérapeutique prolongée (MEREDITH)
Responsable scientifique	F Borson-Chazot, C de la Fouchardière
Biostatisticien	Fabien SUBTIL (HCL)
Histo de réfractaire concernée	Cancer Médullaire Thyroïdien
Rationnel de l'étude	<p>Les cancers médullaires de la thyroïde représentent entre 3 et 5 % des cancers thyroïdiens et sont familiaux dans 25% des cas. Si le pronostic est excellent dans les formes localisées, il est moins bon en cas d'extension locorégionale ou à distance et dans les formes métastatiques la survie est estimée autour de 40% à 10 ans (1- 6). L'évolutivité est cependant très variable d'un sujet à l'autre et peut être appréciée par l'imagerie et par le temps de doublement de la calcitonine et de l'ACE. (7-9).</p> <p>Sur le plan moléculaire, les formes familiales sont caractérisées par des mutations germinales de RET. Dans les formes sporadiques, les mutations somatiques sont identifiées au sein des tumeurs dans 40 à 60%. Cette prévalence atteint 86% dans les formes métastatiques (10-11). On a décrit aussi des mutations RAS et plus rarement de MET ou de ALK ainsi qu'une surexpression des récepteurs au VEGFR.</p> <p>Ces données biologiques ont ouvert la voie aux « thérapies ciblées » notamment anti-angiogéniques et aux anti-RET. Deux molécules, le vandetanib (inhibition RET, VEGF, PDGF, EGFR) et le cabozantinib (inhibition RET, KIT, MET, VEGFR) ont fait l'objet d'études de phase 3 vs placebo chez des patients porteurs de cancers médullaires métastatiques. Dans l'essai ZETA (12), le vandetanib à la dose de 300 mg/jour a entraîné une réponse partielle chez 45% des patients et une augmentation de la PFS à 30.5 mois (vs 11 mois avec le placebo) (HR: 0.46, p<0.0001). La durée médiane de réponse sous vandetanib a été de 22 mois. Dans l'essai EXAM (13), impliquant des patients métastatiques et progressifs, la PFS sous cabozantinib est passée de 4 à 11 mois (HR : 0.28; p<.001). Le taux de réponse au cabozantinib était de 28% (vs 0% avec le placebo) et la durée de réponse médiane de 14 mois. Dans ces deux études, la survie globale</p>

n'a pas été significativement modifiée. Les meilleures réponses avec le vandetanib ont été observées chez les patients porteurs d'une mutation RET M918T alors que les patients porteurs d'une mutation au codon Val804 étaient résistants au traitement (14). Plus récemment, plusieurs inhibiteurs sélectifs de RET ont montré des résultats très intéressants, ayant entraîné un accord FDA pour l'un d'entre eux (le selpercatinib) (15).

Le vandetanib a été le premier ITK bénéficiant d'une AMM dans les cancers médullaires de la thyroïde métastatiques progressifs (et le seul remboursé en France). L'évolution sous traitement est hétérogène et parmi les patients répondeurs, certains échappent rapidement au traitement alors que d'autres présentent des réponses prolongées (16-17).

Il serait intéressant à l'heure où l'on assiste à une diversification des possibilités thérapeutiques chez les CMT métastatiques de mieux identifier les patients susceptibles de répondre de façon prolongée au vandetanib. En effet, les facteurs prédictifs de réponse au traitement sont incomplètement connus en dehors de facteurs génétiques tels que la présence d'une mutation RET M918T. Le rôle de certains miRNA a également été évoqué mais aucune étude n'a encore étudié spécifiquement, à notre connaissance cette population de longs répondeurs.

Références :

- 1-Randle RW, Balentine CJ, Levenson GE, Havlena JA, Sippel RS, Schneider DF & Pitt SC Trends in the presentation, treatment, and survival of patients with medullary thyroid cancer over the past 30 years. *Surgery* 2017 161 137–146.
- 2-Hadoux J, Pacini F, Tuttle RM, Schlumberger M. Management of advanced medullary thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 64–71.
- 3-Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25(6): 567–610.
- 4-Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1856–1883, 2019
- 5- Viola D, Elisei R, Management of Medullary Thyroid Cancer: *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019 Mar;48(1):285-301.doi: 10.1016/j. ecl.2018.11.006. Epub 2018 Dec 26.
- 6-Ceolin L, Amaro da Silveira Duval M, Benini AF, Vaz Ferreira C and Maia AL. Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives. *Endocrine-Related Cancer* (2019) 26, R499–R518
- 7- Giraudet AL, Al Ghulzan A, Auperin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, Dromain C, Lombroso J, Baudin E, Schlumberger M 2008 Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol* 158:239–246.
- 8- Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA & Smit JW Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 2010 72 534–542.
- 9- Yeh T, Yeung M, Sherman EJ, Tuttle RM and Sabra M. Structural Doubling time predicts overall survival in patients with medullary thyroid cancer in patients with

	<p>rapidly progressive metastatic medullary thyroid cancer treated with molecular targeted therapies Thyroid 2020 DOI: 10.1089/thy.2019.0579</p> <p>10-Romei C, Casella F, Tacito A, et al. New insights in the molecular signature of advanced medullary thyroid cancer J Med Genet 2016 Nov;53(11):729-734</p> <p>11- Kohno T, Takashi J, Nakaoku T REToma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. Carcinogenesis 2020 22;41:123-129</p> <p>12- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2012. 30:134-141.</p> <p>13- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2013;31:3639-46</p> <p>14-Schlumberger M, Elisei R, Muller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol. 2017 28:2813-2819.</p> <p>15-Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. Ann Oncol 2018. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1869-1876.</p> <p>16-Chougnnet CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. Thyroid 2015 25:386–91.</p> <p>17- Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F, Giovannella L. Efficacy of vandetanib in treating advanced or metastatic Medullary Thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Endocrinology 2018. doi: 10.3389/fendo.2018.00224</p>
Objectif Principal	Identification de facteurs prédictifs de réponse prolongée au vandetanib.
Critère de jugement principal	<p>Comparaison des caractéristiques des patients longs-répondeurs sous vandetanib à ceux présentant une durée de réponse plus courte. Les longs-répondeurs sont définis comme les patients présentant une réponse tumorale au traitement > 22 mois (médiane de durée de réponse dans l'étude ZETA).</p> <p><u>Facteurs étudiés</u>: cliniques (âge, sexe, IMC), biologiques (calcitonine, ACE) (taux baseline et temps de doublement, normalisation marqueurs sous traitement), tumorales (stade initial, PTN, sites métastatiques (nombre et type), diamètre des lésions cibles, intensité réponse (RP vs RC), statut mutationnel somatique (mutations RET vs mutation RAS vs RET et RAS wt) et germline (sporadique vs héréditaire), thérapeutiques (dose vandetanib, chirurgie de la tumeur primitive, trtt locaux des métastases).</p>
Objectifs Secondaires	<p>Proportion de cancers médullaires inclus dans la base TUTHYREF, ayant bénéficié d'un traitement par vandetanib</p> <p>Taux de réponse tumorale au vandetanib</p> <p>Durée médiane globale de réponse</p> <p>Proportion de patients arrêtant le traitement pour effets secondaires</p> <p>Traitements reçus après arrêt du vandetanib</p> <p>Survie globale</p>
Critères de jugement secondaires	Survie globale, survie sans progression, taux de réponse tumorale, tolérance
Nombre de centre TUTHYREF	tous

Nombre de patients	Patients inclus dans la base Tuthyref et ayant reçu du Vandetanib
Durée du recueil	2010-2017
Critères d'inclusion	Cancers médullaires thyroïdiens réfractaires traités par vandetanib
Critères de non-inclusion	Autres cancers Cancers médullaires non traités par vandetanib
Période d'observation	2010-2020
Déroulement de l'étude	
Analyse statistique	Statistiques descriptives, analyse et comparaison de survies par modèle de Kaplan Meier et test du log rank, analyse multivariée avec modèle de Cox.
Données déjà présentes dans TUTHYREF 3	Age, sexe, stade, mutation RET, type de chirurgie, site des métastases, traitement antérieurs....
Données supplémentaires	<ul style="list-style-type: none"> - Récupération des CR imagerie/anapath/bio mol en pdf (anonymisés) - motif d'arrêt du traitement: toxicité/progression tumorale/décès/refus du patient/autre : en clair - effets secondaires (type et grade) du traitement - meilleure réponse au traitement
Calendrier envisagé	Recueil à partir d'octobre 2020
Date passage comité de pilotage	
Date présentation RCP nationale	
Délégué à la protection des données (DPO) CNIL	