

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 janvier 2013

INLYTA 1 mg, comprimé pelliculé

Boite de 28 (CIP : 34009 266 479 6 4)

Boite de 56 (CIP : 34009 266 480 4 6)

INLYTA 5 mg, comprimé pelliculé

Boite de 28 (CIP : 34009 266 481 0 7)

Boite de 56 (CIP : 34009 266 482 7 5)

Laboratoire PFIZER

DCI	Axitinib
Code ATC (2012)	L01XE17 (inhibiteur des protéines kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine »

SMR	Le service médical rendu par INLYTA dans le traitement du cancer du rein après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine est important.
ASMR	La Commission attribue à INLYTA une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'axitinib (INLYTA) représente une option thérapeutique de deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par cytokine et principalement après échec du sunitinib. Cependant, la place dans la stratégie thérapeutique d'axitinib par rapport à évérolimus (AFINITOR) reste à déterminer.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	3 septembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I médicament soumis à prescription hospitalière prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement ATU nominative depuis avril 2011 : 8 patients inclus au 24/10/2012

Classification ATC	2012 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE17 axitinib
--------------------	--

02 CONTEXTE

L'axitinib (INLYTA) est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3) qui interviennent dans l'angiogenèse pathologique, la croissance tumorale et la progression métastatique de cancers.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Inlyta doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose initiale d'axitinib recommandée est de 5 mg deux fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne pouvant être prise en charge par des traitements symptomatiques ou des ajustements de doses. »

« Ajustements de doses

Une augmentation ou une diminution de la dose est recommandée selon la tolérance individuelle au traitement.

Chez les patients qui tolèrent la dose initiale de 5 mg d'axitinib deux fois par jour sans effet indésirable de grade supérieur à 2 (c'est-à-dire sans effet indésirable grave selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] version 3.0) pendant deux semaines consécutives, la dose peut être augmentée à 7 mg deux fois par jour, sauf si la pression artérielle du patient est > 150/90 mmHg ou si le patient reçoit un traitement antihypertenseur. Par la suite, selon les mêmes critères, chez les patients qui tolèrent 7 mg deux fois par jour, la dose d'axitinib peut être augmentée jusqu'à un maximum de 10 mg deux fois par jour.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire ou définitive de l'administration d'axitinib et/ou une réduction de dose (voir rubrique 4.4). Si une réduction de dose est nécessaire, la dose d'axitinib peut être diminuée à 3 mg deux fois par jour, puis si nécessaire à 2 mg deux fois par jour.

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, de la race, du sexe ou du poids corporel du patient. »

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 ou d'inducteurs puissants du CYP3A4/5 : Cf RCP

Populations particulières : Cf RCP

« Mode d'administration

Axitinib doit être pris par voie orale deux fois par jour, à intervalles d'environ 12 heures, au cours ou en dehors d'un repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés d'axitinib doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les cancers du rein représentent 2 à 3% des cancers de l'adulte¹. Sur le plan histologique, il s'agit dans 70 à 75% de tumeurs à cellules claires. Depuis l'avènement des thérapies ciblées, la médiane de survie du cancer du rein métastatique est estimée à 40 mois².

L'objectif d'un traitement du cancer du rein au stade avancé est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement du cancer du rein au stade avancé est fonction des critères pronostiques définis par la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)³ qui prend en compte l'état général (index de Karnofsky), le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée.

Jusqu'en 2006, les possibilités thérapeutiques étaient essentiellement représentées par l'immunothérapie (interleukine-2 et interféron alpha).

► Traitements de première ligne

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont : sunitinib (SUTENT) utilisé chez environ 2/3 des patients ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron alfa (ROFERON-A).

Chez des patients en situation de bon pronostic tels que les patients ayant un site métastatique et un indice de Karnofsky > 80%, les alternatives sont les cytokines [aldésleukine (PROLEUKIN) ou interféron alfa (ROFERON-A)]^{4,5}.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

► Traitements de deuxième ligne

En cas d'échec des cytokines [aldésleukine (PROLEUKIN) ou interféron alfa (ROFERON-A)], des inhibiteurs de tyrosine kinase sont proposés : le sorafénib (NEXAVAR) ou le sunitinib (SUTENT).

En cas d'échec des TKI-VEGFR (sunitinib, sorafénib et bévaccizumab), l'évérolimus (AFINITOR), un inhibiteur sélectif de mTOR, constitue un traitement de deuxième ou troisième ligne.

Note : le pazopanib (VOTRIENT) qui dispose d'une AMM (juin 2010) dans les cancers avancés du rein en 1ère ligne ou chez les patients préalablement traités par des cytokines n'est pas remboursé à ce jour⁶, la Commission de la Transparence ayant considéré (février 2011) que le service médical rendu était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

¹ Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009; 373(9669):1119–1132

² Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie. 2011 ; 21 : 233–244

³ Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289-296

⁴ Méjean A et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie 2004 ; 14 : 997-1035

⁵ Pouessel D, Culine S. Targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma: the light at the end of the tunnel. Exp Rev Anticancer Ther 2006 ; 6 : 1761-7

⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif à VOTRIENT du 02/02/2011

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé :

NOM (DCI) Laboratoire	AFINITOR (évérolimus) <i>Novartis</i>	NEXAVAR (sorafénib) <i>Bayer</i>	SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>
CPT* identique oui / non	Non	Oui	Oui
Indication	Cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF	Carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés	Cancers du rein avancés et/ou métastatiques (1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne)
Date de l'avis	13/01/10	06/09/06	20/09/06 (2 ^{ème} ligne)
SMR	Important	Important	Important
ASMR (Libellé)	IV dans la stratégie thérapeutique (2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne)	II dans la prise en charge du carcinome rénal	III dans la prise en charge (2 ^{ème} ligne)
Principaux résultats des études pivots (issus des avis CT)	Etude en double-aveugle randomisée versus placebo Analyse intermédiaire : PFS (critère principal) : 4,9 mois versus 1,9 mois (p<0,001) AMM : 03/08/2009	Etude en double-aveugle randomisée versus placebo Analyse intermédiaire : PFS (critère principal) : 5,6 mois versus 2,8 mois (p<10 ⁻⁶) OS (critère principal) : non atteinte vs 14,7 mois AMM : 19/07/2006	Etudes de phase II non comparatives après échec d'une cytokine Taux de réponse objective (critère principal) : 34-36,5% AMM conditionnelle : 19/07/2006

*classe pharmaco-thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- NEXAVAR (sorafénib) chez les patients en échec à un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2,
- AFINITOR (évérolimus) chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

A noter qu'AFINITOR dispose d'une AMM depuis le 03/08/2009 soit peu de temps après la première inclusion dans l'étude de phase III évaluant INLYTA qui a été effectuée le 15/09/2008 et que SUTENT a aussi une AMM en 2^{ème} ligne mais sa place n'a été évaluée qu'après échec d'une cytokine dans des études de phase II non comparatives dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
AUTRICHE	OUI	Population AMM
ALLEMAGNE	OUI	Population AMM
PAYS BAS	OUI	Population AMM
SUISSE	OUI	Population AMM
DANEMARK	OUI	Population AMM
UK	NON, NEXAVAR	n'étant pas recommandé dans la prise en charge en deuxième ligne.
ETATS UNIS	OUI	Patients ayant un cancer du rein avancé après échec d'une première thérapie

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant 4 études :

- trois études de phase II (A4061012a, 14061035c et A4061023b) non comparatives de recherche de dose ; elles ne seront donc pas retenues pour l'analyse de l'apport thérapeutique d'INLYTA en raison de leur objectif.
- une étude de phase III (A4061032 ou AXIS), randomisée, ouverte versus sorafénib.

Des comparaisons indirectes réalisées par le laboratoire ont également été fournies.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude AXIS (A4061032) : inclusion du 15/09/2008 au 23/07/2010

Etude de phase III randomisée, ouverte ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'axitinib (INLYTA) à la posologie de 5 mg 2 fois par jour per os versus sorafénib (NEXAVAR) à la posologie de 400 mg 2 fois par jour per os chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique, après échec d'un traitement systémique de première ligne par sunitinib, bevacizumab+IFN α , temsirolimus ou cytokine.

Critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans ayant un carcinome rénal à cellules claires histologiquement ou cytologiquement confirmé, avec métastases
- en échec à une première ligne par sunitinib, bevacizumab+IFN α , temsirolimus ou cytokine
- progression de la maladie sous traitement par sunitinib, bevacizumab + IFN α , temsirolimus ou cytokine
- score ECOG de 0 ou 1
- espérance de vie supérieure ou égale à 12 mois.

Parmi les critères de non inclusion :

- patients ayant reçu plusieurs traitements antérieurs, un traitement adjuvant ou néo-adjuvant
- hypertension préexistante non contrôlée.

Traitements :

Les patients ont été assignés par randomisation (1:1) en ouvert à l'un des deux groupes suivants :

- groupe axitinib (N=361) : 5 mg deux fois par jour per os.

La posologie pouvait être augmentée à 7 mg et jusqu'à 10 mg deux fois par jour en l'absence d'événement indésirable de grade supérieur à 2 avec la dose initiale pendant deux semaines consécutives, à l'exception des patients hypertendus ou traités par anti-hypertenseurs.

- groupe sorafénib (N=362) : 400 mg deux fois par jour per os.

Note : dans cette étude ayant notamment comme critère d'inclusion l'échec à une première ligne par sunitinib, bevacizumab+IFN α , temsirolimus ou cytokine, le sorafénib a été utilisé dans une indication plus large que celle validée par son AMM qui est limitée au traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés.

La randomisation a été stratifiée selon le score ECOG (0 versus 1) et le traitement précédemment reçu en première ligne (sunitinib versus bevacizumab versus temsirolimus versus cytokine).

Critère de jugement principal : survie sans progression définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue d'une progression objective de la tumeur selon les critères RECIST ou d'un décès quelle qu'en soit la cause (évaluée par un comité indépendant).

L'analyse principale était planifiée après la survenue de 409 événements sur la survie sans progression (31 août 2010).

Le protocole initial de l'étude prévoyait l'inclusion de 540 patients. En raison d'une sous-estimation des sorties d'étude, le protocole a été amendé le 16 novembre 2009 pour augmenter le nombre de sujets à inclure de 540 à 650.

Une autre analyse a été réalisée avec un suivi supplémentaire d'environ 9 mois (cut-off au 3 juin 2011).

Parmi les critères secondaires :

- survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- pourcentage de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST)⁷ ;
- durée de réponse définie comme le temps entre la date de réponse objective et la date de survenue d'une progression selon les critères RECIST ou de décès quelle qu'en soit la cause ;
- qualité de vie mesurée à l'aide des questionnaires EQ-5D et FKSI (FACT - Kidney Symptom Index).

Résultats :

Un total de 723 patients ayant un cancer du rein avancé a été randomisé : 361 patients dans le groupe axitinib et 362 dans le groupe sorafenib.

L'âge médian des patients était de 61 ans. Plus de la moitié des patients de chaque groupe était en bon état général (ECOG 0) : 54% dans le groupe axitinib et 55% pour sorafénib.

Dans 42% des cas, les patients avaient un pronostic favorable et dans 57% des cas un pronostic intermédiaire selon la classification MSKCC⁸.

Plus de 90% des patients avaient subi une néphrectomie et près de 20% avaient été préalablement traités par radiothérapie.

Les traitements médicamenteux de première ligne ont contenu du sunitinib (54%), une cytokine (35%), du bevacizumab (8%) ou du temsirolimus (3%).

Note : La stratégie thérapeutique actuelle du cancer du rein métastatique en première ligne repose principalement sur le sunitinib (environ 2/3 des patients).

► Résultats du critère principal

Résultats dans la population globale

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 6,7 mois dans le groupe axitinib et de 4,7 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain absolu de 2 mois en faveur de l'axitinib (HR=0,67 ; IC_{95%} [0,54 - 0,81] ; p<0,0001) selon l'évaluation du comité de relecture indépendant.

⁷ Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions

Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment

⁸ Le score MSKCC a été calculé à partir du taux de LDH (>1,5 à la limite supérieure), du taux d'hémoglobine (inférieur à la limite inférieure), de la calcémie corrigée (>10 mg/dL) et l'absence de néphrectomie antérieure

Avec un suivi additionnel de 9 mois, les résultats sur la médiane de survie sans progression ont été similaires : 6,8 mois dans le groupe axitinib et de 4,7 mois dans le groupe sorafénib (HR=0,67 ; IC_{95%} [0,56 - 0,81] ; p<0,0001).

Résultats dans les sous-groupes en fonction du traitement antérieur :

- Dans le sous-groupe des patients traités par sunitinib en première ligne
La médiane de survie sans progression a été de 4,8 mois dans le groupe axitinib et de 3,4 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain absolu de 1,4 mois en faveur de l'axitinib (HR=0,74 ; IC_{95%} [0,57 - 0,96] ; p<0,01) selon l'évaluation du comité de relecture indépendant.
Note : L'AMM du sorafénib n'est validée qu'après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont inadaptés.
- Dans le sous-groupe des patients traités par cytokine en première ligne
La médiane de survie sans progression a été de 12,1 mois dans le groupe axitinib et de 6,5 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain absolu de 5,6 mois en faveur de l'axitinib (HR=0,46 ; IC_{95%} [0,32 - 0,68] ; p<0,0001) selon l'évaluation du comité de relecture indépendant.
- Dans le sous-groupe des patients traités par temsirolimus ou bevacizumab-IFN α
Les sous-groupes de patients préalablement traités en première ligne par temsirolimus (n=25) ou bevacizumab-IFN α (n=59), aucune conclusion ne peut être tirée. Par conséquent, l'indication AMM de l'axitinib a été limitée aux patients préalablement traités par sunitinib ou cytokine.

► Résultats des principaux critères secondaires (détermination par le comité indépendant)

Résultats dans la population globale

- Lors de l'analyse principale de la survie sans progression (critère principal), la médiane de survie globale n'a pas été atteinte (223 patients parmi les 723 patients inclus étaient décédés). La survie a été estimée à 12 mois à 66% dans le groupe axitinib et à 67,8% dans le groupe sorafénib (HR=1,01 ; IC_{95%} [0,77 - 1,31] ; NS).

Lors de l'analyse actualisée de la survie globale (au 1^{er} novembre 2011), les médianes de survie globale n'ont pas différé : 20,1 mois dans le groupe axitinib versus 19,2 mois dans le groupe sorafénib (HR=0,97 ; [0,80 - 1,17] ; NS).

- Le pourcentage de réponse objective a été de 19,4% dans le groupe axitinib et de 9,4% dans le groupe sorafénib (HR=2,056 IC_{95%} [1,41 - 3,00] ; p<0,0001) dont aucune réponse complète.
- La durée médiane de réponse a été de 11 mois dans le groupe axitinib et de 10,6 mois dans le groupe sorafénib.
- Les données suggèrent une absence de différence entre les groupes axitinib et sorafénib sur la qualité de vie selon les questionnaires EQ-5D et FKSI (FACT - Kidney Symptom Index).
S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de tirer de conclusion fiable.

Résultats dans les principaux sous-groupes en fonction du traitement antérieur

- Dans le sous-groupe des patients traités par sunitinib en première ligne
- La médiane de survie globale n'ayant pas été atteinte lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale a été estimée à 15,2 mois dans le groupe axitinib et à 18 mois dans le groupe sorafénib (HR=1,07 ; IC_{95%} [0,77 - 1,49] ; NS).
L'analyse actualisée de la survie globale (au 1^{er} novembre 2011) a montré que la médiane de survie globale a été de 15,2 mois dans le groupe axitinib et de 16,5 mois dans le groupe sorafénib (HR=0,99 ; [0,78 - 1,27] ; NS).
 - Le pourcentage de réponse objective a été de 11,3% dans le groupe axitinib et de 7,7% dans le groupe sorafénib (HR=1,48 IC_{95%} [0,79 - 2,75] ; NS) dont aucune réponse complète.
 - La durée médiane de réponse a été de 11 mois dans le groupe axitinib et de 11,1 mois dans le groupe sorafénib.

- Dans le sous-groupe des patients traités par cytokine en première ligne
 - La médiane de survie globale n'a pu être estimée lors de l'analyse principale (HR=0,74 ; IC_{95%} [0,42 - 1,31] ; NS).
L'analyse actualisée de la survie globale (au 1^{er} novembre 2011) a montré que la médiane de survie globale a été de 29,4 mois dans le groupe axitinib et de 27,8 mois dans le groupe sorafénib (HR=0,81 ; [0,56 - 1,19] ; NS).
 - Le pourcentage de réponse objective a été de 32,5% dans le groupe axitinib et de 13,6% dans le groupe sorafénib (HR=2,39 IC_{95%} [1,43 - 3,99] ; p=0,0002) dont aucune réponse complète.
 - La durée médiane de réponse a été de 11 mois dans le groupe axitinib et de 10,6 mois dans le groupe sorafénib.

Tableau 1 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude AXIS dans la population globale et dans les principaux sous-groupes (correspondant à la population de l'AMM) (ITT)

Population totale de l'étude		
	axitinib (n = 361)	sorafénib (n = 362)
Survie sans progression (critère principal)*		
Médiane (mois)	6,7	4,7
Différence des médianes (mois)	2	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,67 [0,54; 0,81] ; p<0,0001	
Survie globale**		
Médiane (mois)	20,1	19,2
Différence des médianes (mois)	0,9	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,97 [0,80 ; 1,17] ; NS	
Sous-groupe des patients préalablement traités par sunitinib		
	axitinib (n = 194)	sorafénib (n = 195)
Survie sans progression*		
Médiane (mois)	4,8	3,4
Différence des médianes (mois)	1,4	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,74 [0,57 - 0,96] ; p<0,01	
Survie globale**		
Médiane (mois)	15,2	16,5
Différence des médianes (mois)	-1,3	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,99 [0,78 ; 1,27] ; NS	
Sous groupe des patients préalablement traités par cytokine		
	axitinib (n = 126)	sorafénib (n = 125)
Survie sans progression*		
Médiane (mois)	12,1	6,5
Différence des médianes (mois)	5,6	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,46 [0,32 - 0,68] ; p<0,0001	
Survie globale**		
Médiane (mois)	29,4	27,8
Différence des médianes (mois)	1,6	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,81 [0,56 ; 1,19] ; NS	

* analyse principale (cut-off au 31/08/2010)

** analyse actualisée (cut-off au 1^{er} novembre 2011)

8.1.2 Comparaisons indirectes

On ne dispose pas d'étude comparative versus AFINITOR (évérolimus) du fait de leur développement concomitant.

Des comparaisons indirectes⁹ en termes d'efficacité versus sorafénib, évérolimus et pazopanib¹⁰ en deuxième ligne de traitement ont été réalisées par le laboratoire prenant en compte :

- l'étude AXIS (axitinib versus sorafénib)
- étude TARGET (sorafénib versus placebo)
- l'étude RECORD-1 (évérolimus versus placebo)

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un intérêt modeste, dans la mesure où :

- le réseau correspondant à ces comparaisons indirectes est très pauvre, la comparaison indirecte axitinib versus sorafénib ne faisant que confirmer les résultats de l'étude pivot comparant l'axitinib au sorafénib et analysé par la Commission de la Transparence dans le présent avis ;
- les caractéristiques des patients inclus dans ces études diffèrent entre les études ;
- le nombre de lignes et le type de traitements antérieurs diffèrent (étude AXIS : une seule ligne de traitement antérieur par cytokine, sunitinib, bévacicumab ou temsirolimus ; étude TARGET : une seule ligne de traitement antérieur par cytokine ; RECORD-1 : au moins une ligne de traitement antérieur par cytokine ou inhibiteurs de tyrosine kinase) ;
- certaines quantités d'effet sont issues de résultats d'analyses intermédiaires (étude RECORD-1), donc potentiellement biaisées (surestimation possible de l'effet du traitement).

Au total, les résultats sont peu informatifs et plutôt de nature exploratoire, ne permettant pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve notamment quant à l'apport d'axitinib par rapport à l'évérolimus (AFINITOR).

Enfin, aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements ci-dessus n'a été proposée (une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance reposent sur l'étude AXIS et portent sur la population globale de l'étude, celles dans les principaux sous-groupes en fonction du traitement antérieur (notamment en échec au sunitinib ou à une cytokine correspondant aux populations validées par l'AMM) ne sont pas disponibles dans le rapport de l'étude.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 9% (33/359) des patients du groupe axitinib et 13% (46/355) des patients du groupe sorafénib.

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 30% (108/359) dans le groupe axitinib et de 31% (110/355) dans le groupe sorafénib.

Les événements de grades 3 ou 4 ont concerné 64% des patients du groupe axitinib (228/359) et 67% des patients (237/355) du groupe sorafénib.

Les événements les plus fréquents dans le groupe axitinib (n=359) ont été, par rapport au sorafénib (n=355) : une diarrhée (55% dont 11% de grades ≥ 3 vs 53% dont 7% de grades ≥ 3), une hypertension (40% dont 16% de grades ≥ 3 vs 29% dont 11% de grades ≥ 3), de la fatigue (39% dont 11% de grades ≥ 3 vs 32% dont 5% de grades ≥ 3).

Les événements les plus fréquents dans le groupe sorafénib (n=355) ont été, par rapport à l'axitinib (n=359) : une érythrodysesthésie palmo-plantaire (51% dont 16% de grades ≥ 3 vs 27% dont 5% de grades ≥ 3), une alopecie (32% vs 4%, sans événement de grades ≥ 3) et un rash (32% dont 4% de grades ≥ 3 vs 13% dont 0,3% de grades ≥ 3).

⁹ Statistical analysis of second line treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma (RCC): Efficacy Final Report, Dr Sarah Collins

¹⁰ Les résultats pour pazopanib (VOTRIENT) n'ont pas été présentés par le laboratoire dans leur dossier car ce médicament n'est pas remboursé

Parmi les événements indésirables particuliers

Hypertension

Une hypertension a été rapportée chez 40% (dont 16% de grades ≥ 3) des patients du groupe axitinib et chez 29% (dont 11% de grades ≥ 3) du groupe sorafénib.

Dysfonction thyroïdienne

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 19% des patients du groupe axitinib et chez 8% du groupe sorafénib. Une hyperthyroïdie a été rapportée avec une fréquence comparable entre les deux groupes (1%).

Événements veineux emboliques et thrombotiques

Des événements veineux thromboemboliques ont été rapportés chez 3,1% des patients du groupe axitinib (dont 2,5% de grades 3-4) et chez 0,6% (grades 3-4) du groupe sorafénib. L'événement veineux thromboembolique le plus fréquent a été une embolie pulmonaire de grades 3-4 dont une fatale dans le groupe axitinib (1,7% versus 0,6%).

Événements artériels emboliques et thrombotiques

Des événements artériels thromboemboliques ont été rapportés chez 1,1% des patients du groupe axitinib (grades 3-4) et chez 0,8% (dont 0,6% de grades 3-4) du groupe sorafénib. L'événement artériel thromboembolique le plus fréquent dans le groupe axitinib a été une ischémie transitoire (0,8%).

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 16,2% (dont 1,4% de grades 3-4) des patients du groupe axitinib et chez 18% (dont 3,1% de grades 3-4) du groupe sorafénib. Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés ont été : épistaxis (6,1 versus 4,2%), hémoptysie (2,2% versus 3,9%), hématurie (3,3% versus 2%), hémorragie rectale (2,2% versus 3,9%) et hémorragie gingivale (1,1% versus 2,3%).

08.3 Résumé & discussion

Chez 723 patients ayant un carcinome rénal à cellules claires métastatique, en échec d'un traitement de première ligne par sunitinib, bevacizumab+IFN α , temsirolimus ou cytokine, l'axitinib per os (5 mg 2 fois par jour) a été comparé « en ouvert » au sorafénib per os (400 mg 2 fois par jour).

L'âge médian des patients était de 61 ans et plus de la moitié était en bon état général (ECOG 0) : 54% dans le groupe axitinib et 55% pour sorafénib. Les patients avaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification du MSKCC. Les traitements de première ligne étaient du sunitinib (54%), une cytokine (35%), du bevacizumab (8%) ou du temsirolimus (3%). Les données sont donc très limitées chez les patients traités en première ligne par bevacizumab ou temsirolimus (83/723 patients).

La médiane de survie sans progression (critère principal)

- dans la population globale de l'étude, a été plus longue dans le groupe axitinib que dans le groupe sorafénib (6,7 versus 4,7 mois ; $p < 0,0001$) soit un gain absolu de 2 mois (HR=0,67 ; IC_{95%} [0,54 - 0,81]) ;
- dans le sous-groupe des patients traités en première ligne par sunitinib ou cytokine, correspondant à la population retenue par l'AMM, le gain a été moindre chez les patients préalablement traités par sunitinib (4,8 mois versus 3,4 mois soit un gain de 1,4 mois) que chez ceux préalablement traités par cytokine (12,1 mois versus 6,5 mois soit un gain de 5,6 mois).

La survie globale n'a pas été différente entre axitinib et sorafénib dans la population globale ou dans les sous-groupes en fonction du traitement antérieur lors de l'analyse principale et actualisée. Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé avec axitinib qu'avec sorafénib dans la population globale (19,4% versus 9,4%, $p < 0,0001$) et chez les patients traités antérieurement par cytokine (32,5% versus 13,6%, $p = 0,0002$) mais non différent chez les patients traités antérieurement par sunitinib.

La qualité de vie n'a pas été différente entre axitinib et sorafénib mais s'agissant d'une étude ouverte, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion fiable.

La fréquence des événements indésirables graves (30%) a été du même ordre entre axitinib et sorafénib. Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 9% (33/359) des patients du groupe axitinib et 13% (46/355) de ceux du groupe sorafénib.

Le profil de tolérance a été différent entre ces deux inhibiteurs de tyrosine kinase, les événements les plus fréquents ont été :

- dans le groupe axitinib : hypertension (40% vs 29%) et fatigue (39% vs 32%) ;
- dans le groupe sorafénib : érythrodysesthésie palmo-plantaire (51% vs 27%) et alopecie (32% vs 4%).

La Commission souligne les points suivants concernant cette étude :

- le caractère en ouvert de cette étude en dépit de la même voie d'administration des médicaments évalués, le risque de biais réduit la robustesse de ses résultats ;
- l'axitinib a été comparé à un traitement actif, le sorafénib (NEXAVAR), y compris chez les patients en échec au sunitinib. Or, le sorafénib ne dispose d'une AMM que chez les patients préalablement traités par cytokine (interféron ou interleukine) ;
- chez les patients préalablement traités par sunitinib, inhibiteur de tyrosine kinase (environ la moitié des patients inclus) qui est la stratégie thérapeutique actuelle, l'apport thérapeutique d'un deuxième inhibiteur de tyrosine kinase, l'axitinib, en deuxième ligne de traitement n'est pas quantifiable versus évérolimus (AFINITOR), inhibiteur sélectif du mTOR, en l'absence d'étude comparative. Les résultats des comparaisons indirectes, notamment versus évérolimus, réalisées par le laboratoire sont de nature exploratoire ne permettant pas de tirer de conclusions de niveau de preuve suffisant notamment quant à l'apport d'axitinib par rapport à l'évérolimus (cf rubrique 7.1.2 Comparaisons indirectes).

08.4 Programme d'études

Le laboratoire prévoit de commercialiser des dosages à 3 et à 7 mg.

Des études sont en cours en 1^{ère} ligne du traitement du cancer du rein avancé et/ou métastatique

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé :

► **Chez les patients en échec à un traitement antérieur par sunitinib** (inhibiteur de tyrosine kinase) :

En cas d'échec des TKI-VEGFR dont le sunitinib, l'évérolimus (AFINITOR), un inhibiteur sélectif de mTOR, constitue un traitement de deuxième ou troisième ligne.

En l'absence d'étude comparative versus évérolimus (AFINITOR), la place d'un deuxième inhibiteur de tyrosine kinase, l'axitinib, reste à déterminer.

► **Chez les patients en échec à un traitement antérieur par cytokine** :

Les patients traités en première ligne par cytokine [aldésleukine (PROLEUKIN) ou interféron alfa (ROFERON-A)] représentent depuis l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase en première ligne un sous-groupe très restreint de patients de bon pronostic. L'axitinib constituerait une alternative aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase, le sorafénib (NEXAVAR) et le sunitinib (SUTENT).

Au total, l'axitinib (INLYTA) représente une option thérapeutique de deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par cytokine et principalement après échec du sunitinib. La place d'axitinib dans la stratégie thérapeutique par rapport à évérolimus (AFINITOR) reste à déterminer.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du rein avancé est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirable est important.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré (environ 11 000 nouveaux cas en 2011). En termes de mortalité, il représente environ 2,5% de l'ensemble des décès par cancer. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein avancé et susceptible de bénéficier d'un traitement par INLYTA en seconde ligne de traitement ne peut être que faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats des essais cliniques disponibles [notamment une étude de phase III, en seconde ligne versus NEXAVAR, montrant un gain de survie sans progression de 2 mois (mais moindre (1,4 mois) en cas de traitement antérieur par SUTENT) sans gain en termes de survie globale ni de qualité de vie], l'impact attendu de INLYTA en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être que faible.

La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée du fait de l'évolution de la stratégie thérapeutique conduisant à traiter essentiellement des patients préalablement traités par SUTENT, profil pour lequel le gain en survie sans progression sous INLYTA est moindre.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La spécialité INLYTA n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité INLYTA dans cette indication.

- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne après échec du sunitinib ou d'une cytokine.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INLYTA est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et à la posologie de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le cancer du rein métastatique, INLYTA (axitinib) s'est comparé à un médicament actif (sorafénib, NEXAVAR) et a démontré un allongement uniquement de la survie sans progression de 2 mois en valeur absolue (cliniquement pertinent mais modeste) par rapport au NEXAVAR (sorafénib) : 6,7 mois dans le groupe axitinib versus 4,7 mois dans sorafénib dans la population totale de l'étude. Cette étude n'a pas démontré d'impact sur la survie globale et présente des faiblesses méthodologiques (étude ouverte alors qu'un double aveugle était possible du fait de la même voie d'administration per os des deux médicaments comparés et recours à un recalcul du nombre de sujets nécessaires en cours d'étude).

Compte tenu de ces éléments, la Commission attribue à INLYTA (axitinib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne.

Dans la mesure où NEXAVAR (sorafénib) ne dispose d'une AMM qu'après échec des cytokines, la Commission de la Transparence souligne l'absence de donnée comparative versus les alternatives disponibles en deuxième ligne ayant une AMM chez les patients en échec d'un traitement antérieur par sunitinib, en particulier l'AFINITOR (évérolimus). Par conséquent, la Commission ne peut quantifier l'apport thérapeutique d'INLYTA dans la stratégie thérapeutique actuelle, c'est-à-dire en deuxième ligne après échec du sunitinib.

010.3 Population cible

La population cible de INLYTA (axitinib) est représentée par les patients atteints d'un cancer du rein au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) après échec d'un traitement antérieur de première ligne par sunitinib ou cytokine.

Cette population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- pour 2011, une projection par l'InVS¹¹ estime la survenue en France de 11 092 nouveaux cas de carcinome rénal.
- le carcinome rénal à cellules claires représente 70 à 85% des cancers du rein¹², soit entre 7 764 et 9 428 patients.
- selon les publications, la fréquence des patients diagnostiqués d'emblée avec un carcinome rénal localement avancé et/ou métastatique varie entre 15% et 50%^{13,14,15}. La valeur moyenne de 30% citée dans l'EPAR d'INLYTA sera retenue pour le calcul (soit entre 2 329 et 2 828 patients). Environ 30¹⁴ à 40%¹⁶ des stades localisés vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique (soit entre 1 630 et 2 640 patients). Ainsi le nombre de patients au stade avancé représente entre 3 960 et 5 468 patients par an en première ligne.

Nous ne disposons pas de données précises sur la proportion de patients traités en 1^{ère} ligne par sunitinib ou par cytokine. Néanmoins, certaines proportions peuvent être approchées à partir des résultats d'une étude de marché réalisée pour le laboratoire PFIZER (cf description en annexe).

- En deuxième ligne de traitement après échec du sunitinib : 71% des patients de 1^{ère} ligne sont traités par sunitinib¹⁷ (soit entre 2 812 et 3 882 patients) et 51% des patients traités en 1^{ère} ligne recevront un traitement de 2^{ème} ligne¹⁵ : entre 1 434 et 1 979 patients par an sont éligibles à un traitement de deuxième ligne après échec du sunitinib.

¹¹<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

¹² Escudier, T. Eisen, C. Porta J. J. Patard, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): 65–71, 2012

¹³ Zini L, Capitanio U, Perrotte P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive nephrectomy versus no surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73(2):342-6

¹⁴ M. Gross-Goupil, B. Escudier Thérapies ciblées : traitements séquentiels et combinés *Bull Cancer* vol. 97, supplément 2, avril 2010

¹⁵ avis de la Commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

¹⁶ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. *Progrès en Urologie*. Volume 21, Issue 4, April 2011, Pages 233–244

¹⁷ Enquête de marché réalisée pour le laboratoire PFIZER, cf description en annexe

- En deuxième ligne de traitement après échec d'une cytokine : du fait d'une utilisation devenue marginale des cytokines en première ligne, la population des patients en échec à cette ligne et qui relèverait d'un traitement par INLYTA ne peut être quantifiée.

Au total, la population cible de INLYTA est estimée entre 1 430 et 1 980 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement et par conséquent des conditionnements à 90 jours pour les traitements d'une durée de trois mois.

ANNEXE

Enquête réalisée entre le 5 janvier 2012 et le 30 mars 2012 dans 5 pays (Allemagne, UK, France, Espagne et Italie) auprès de 589 médecins dont 116 médecins français (87% d'oncologues et 13% d'urologues). Ces praticiens exerçaient dans un CHU (31%), un CH/CHG (31%), une structure privée (19%) et un CLCC (18%).

Chaque praticien devait fournir les données des 3 derniers patients traités par chimiothérapie ou thérapie ciblée (quelle que soit la ligne de traitement) ainsi que les données de 2 patients traités en deuxième ou troisième ligne.

Au total, les résultats de cette enquête sont issus de l'analyse rétrospective des données de 2 397 patients (dont 468 en France) ayant un cancer du rein métastatique en cours de traitement (quelle que soit la ligne) et de celles de 1 096 patients (dont 214 en France) en cours de traitement de deuxième ligne durant l'enquête.

L'âge moyen des patients était de 63,7 ans (64,1 ans en France). Les patients étaient en bon état général (ECOG 0) dans 32% des cas (24% en France) et avaient un ECOG 1 dans 53% des cas (57% en France). Les patients avaient un pronostic favorable dans 34% des cas et un pronostic intermédiaire dans 44% des cas (33% et 41% en France). La proportion de patient ayant subi une néphrectomie n'est pas disponible.

Parmi les 2 397 patients inclus rétrospectivement, 1 807 étaient en première ligne (dont 352 en France) et 69% ont été traités par sunitinib (71% en France).