

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# INLYTA (axitinib), inhibiteur de protéine kinase

## Progrès thérapeutique mineur par rapport à NEXAVAR dans la prise en charge du cancer du rein avancé, en échec d'un traitement antérieur par cytokine

### L'essentiel

- ▶ INLYTA a une AMM dans le traitement du cancer du rein avancé, après échec d'un traitement par sunitinib ou cytokine.
- ▶ Il représente un progrès thérapeutique mineur en termes de survie sans progression par rapport à NEXAVAR (sorafénib) chez les patients en échec d'un traitement antérieur par cytokine.
- ▶ En l'absence d'étude comparative versus AFINITOR (évérolimus), l'apport thérapeutique d'INLYTA après échec du sunitinib ne peut pas être précisé.

### Stratégie thérapeutique

- Chez les patients ayant un cancer du rein avancé, les traitements de première ligne sont :
  - en situation de pronostic bon ou intermédiaire, le sunitinib (SUTENT), utilisé chez les deux tiers des patients environ, ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron alfa (ROFERON-A). Depuis l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase, les cytokines [aldésleukine (PROLEUKIN) ou interféron alfa (ROFERON-A)] sont rarement proposées.
  - en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), un inhibiteur de mTOR.
- Les traitements de deuxième ligne dépendent des médicaments antérieurement reçus :
  - en cas d'échec des cytokines, on propose un inhibiteur de tyrosine kinase : sorafénib (NEXAVAR) ou sunitinib (SUTENT).
  - en cas d'échec des inhibiteurs de protéine kinase (sunitinib, sorafénib, bevacizumab), on propose l'évérolimus (AFINITOR), un inhibiteur sélectif de mTOR.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
INLYTA est un traitement de deuxième ligne du cancer du rein avancé :
  - après échec d'une cytokine, en alternative à NEXAVAR et à SUTENT ;
  - après échec du sunitinib – mais dans cette situation, en l'absence d'étude comparative, sa place dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer par rapport à AFINITOR.

### Données cliniques

L'axitinib *per os* (5 mg 2 fois par jour) a été comparé au sorafénib *per os* (400 mg 2 fois par jour) dans une étude ouverte réalisée chez 723 patients ayant un carcinome rénal à cellules claires métastatique en échec d'un traitement de première ligne par sunitinib (54 %), bevacizumab + IFN $\alpha$  (8 %), temsirolimus (3 %) ou cytokine (35 %).

- La médiane de survie sans progression était le critère principal :
    - dans la population globale de l'étude, elle a été plus longue dans le groupe axitinib que dans le groupe sorafénib : 6,7 mois *versus* 4,7 mois ( $p < 0,0001$ ), soit un gain absolu de 2 mois ;
    - 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 vs 3,4 mois, soit un gain absolu de 1,4 mois) que chez ceux préalablement traités par cytokine (12,1 mois vs 6,5 mois, soit un gain absolu de 5,6 mois).
- La survie globale n'a pas différé entre axitinib et sorafénib, dans la population globale ainsi que dans les sous-groupes en fonction du traitement de première ligne.

- La fréquence des événements indésirables graves (30 %) et celle des arrêts de traitement pour événements indésirables (9 % *versus* 13 %) ont été du même ordre pour axitinib et sorafénib.  
Le profil de tolérance a cependant été différent entre ces deux inhibiteurs de tyrosine kinase. Les événements les plus fréquents ont été :
  - dans le groupe axitinib : hypertension artérielle (40 % *versus* 29 %) et fatigue (39 % *vs* 32 %) ;
  - dans le groupe sorafénib : érythrodysesthésie palmo-plantaire (51 % *vs* 27 %) et alopecie (32 % *vs* 4 %).
- Le Commission souligne les points suivants concernant cette étude :
  - son caractère ouvert en dépit de la même voie d'administration des médicaments évalués, induisant un risque de biais qui réduit la robustesse de ses résultats ;
  - la comparaison de l'axitinib à un traitement actif, le sorafénib, 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) ;
  - le fait que, chez les patients préalablement traités par sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase), qui représente la stratégie thérapeutique actuelle (environ la moitié des patients inclus), l'apport thérapeutique d'un deuxième inhibiteur de tyrosine kinase, l'axitinib, en deuxième ligne de traitement, n'est pas quantifiable *versus* évérolimus (inhibiteur sélectif du mTOR), en l'absence d'étude comparative.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par INLYTA est important dans le traitement de deuxième ligne du cancer du rein avancé.
- INLYTA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement de deuxième ligne du cancer du rein avancé.  
NEXAVAR (sorafénib) n'ayant une AMM qu'après échec aux cytokines, la Commission de la Transparence souligne l'absence de comparaison aux alternatives disponibles ayant une AMM après échec à un traitement antérieur par sunitinib, en particulier l'AFINITOR (évérolimus).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

