

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
26 juin 2013**

**Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 20 mars 2013
a fait l'objet d'une audition le 26 juin 2013**

VOTRIENT 200 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 491 313 4)

VOTRIENT 400 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 491 315 7)

B/60 (CIP : 491 316 3)

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	pazopanib
Code ATC (année)	L01XE (Inhibiteurs de protéines kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Votrient est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. »

SMR	<p>► En première ligne des cancers du rein avancés Le service médical rendu par VOTRIENT est faible dans le traitement de première ligne du cancer du rein avancé.</p> <p>► Chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie Compte tenu des données cliniques déjà évaluées par la Commission issues d'une étude pivot versus placebo, de l'absence de comparaison directe versus un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) déjà disponible en deuxième ligne, notamment sorafenib, et en l'absence de nouvelle donnée chez les patients préalablement traités par des cytokines, la Commission considère que le service médical rendu <u>reste insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, en deuxième ligne de traitement du cancer du rein métastatique.</p>
ASMR	<p>VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne. En seconde ligne : non applicable</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VOTRIENT constitue un traitement de première ligne du cancer du rein avancé.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14 juin 2010 (procédure centralisée) ;
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.

Classification ATC	2012 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XE : Inhibiteurs de protéines kinases L01XE11 : Pazopanib
--------------------	---

02 CONTEXTE

En juin 2010, VOTRIENT a obtenu une AMM centralisée conditionnelle dans le traitement du cancer rein au stade avancé. Le 1er juillet 2013, la Commission européenne a entériné la levée du caractère conditionnel de l'AMM.

La Commission de la Transparence a rendu, le 2 février 2011, un avis défavorable à l'inscription de VOTRIENT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Dans cet avis la Commission a considéré les points suivants :

« Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot versus placebo et de l'absence de comparaison directe versus les médicaments déjà disponibles, la Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des résultats observés est insuffisant pour évaluer la quantité d'effet de VOTRIENT et sa place dans le traitement du cancer du rein. En l'absence de comparaison directe versus les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) déjà disponibles notamment sunitinib en première ligne et sorafenib en deuxième ligne, une perte de chance pour les patients vis-à-vis de ces traitements ne peut être écartée.

En l'état actuel du dossier et dans l'attente des résultats de l'étude VEG108844 de non infériorité, comparant VOTRIENT au sunitinib, la Commission considère que le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. »

Le laboratoire sollicite à nouveau l'inscription de ses spécialités VOTRIENT dans l'indication cancer du rein au stade avancé, sur la base de nouvelles données, en particulier d'une étude de non-infériorité versus sunitinib, détaillées dans le présent document.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC)

Votrient est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)

Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Se reporter à l'avis de la Commission de la transparence du 9 janvier 2013 pour cette indication.

04 POSOLOGIE

« La dose de pazopanib recommandée est de 800 mg une fois par jour.

Modifications de dose :

La dose devra être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg. »

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), l'axitinib (INLYTA) ou le sunitinib (SUTENT).

En cas d'échec des TKI-VEGFR (sunitinib, sorafénib et bévacicumab), l'évérolimus (AFINITOR), un inhibiteur sélectif de mTOR, constitue un traitement de deuxième ou troisième ligne. L'axitinib (INLYTA) représente une option thérapeutique de deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé après échec du sunitinib.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► En première ligne de traitement du cancer du rein avancé :

Inhibiteurs de tyrosine :

- SUTENT (sunitinib) indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC).
- TORISEL (temsirolimus) indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique du MSKCC.

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

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

Anticorps monoclonal :

- AVASTIN (bévacizumab) indiqué en association à l'interféron alfa-2a, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Cytokines :

- ROFERON-A (interféron alfa-2a) indiqué dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé.
- PROLEUKIN (aldesleukine) indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique.

► En seconde ligne de traitement du cancer du rein avancé :

Inhibiteurs de tyrosine :

- AFINITOR (évérolimus) indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.
- NEXAVAR (sorafénib) indiqué dans le 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 considérés comme inadaptés.
- INLYTA (axitinib) indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents à l'exception :

- de TORISEL dont l'indication est restreinte aux patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique
- des cytokines du fait de leur place restreinte dans la stratégie thérapeutique (patients de faible risque pronostique)

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
UK	Oui	Population AMM
20 pays de l'UE dont Allemagne, Irlande suède, Finlande, Belgique, Pays-Bas, Norvège	Oui	Population AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis de la CT du 2 février 2011 concernant la demande d'inscription Sécurité Sociale et collectivités
Indication	« Votrient est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. »
SMR (libellé)	Insuffisant (Cf. chapitre Contexte)
ASMR (libellé)	Non applicable
Etudes demandées	Non applicable

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'inscription comporte des résultats de l'étude de phase II non comparative et celle de l'étude pivot (VEG105192) comparative avec sa phase ouverte de suivi « VEG 107769 » (patients sous placebo ayant reçu pazopanib) qui ont déjà été examinées par la Commission (avis CT du 02/02/2011).

Des données de suivi de l'étude pivot ont été recueillies chez un nombre limité de patients initialement randomisés dans le groupe placebo (n= 71) puis traités par VOTRIENT en ouvert après arrêt de la comparaison entre les deux groupes (étude intitulée VEG107769). Compte tenu de leur méthodologie, ces données ne sont pas de nature à apporter des informations de niveau de preuve suffisant sur l'efficacité et la tolérance du produit.

De nouvelles données ont été fournies en première ligne de traitement à l'appui de cette demande d'inscription :

- une étude VEG108844 de non infériorité versus sunitinib
- une étude VEG 113046 (PISCES) dont l'objectif est d'évaluer la préférence du patient entre le pazopanib et le sunitinib comme traitement de première ligne du cancer du rein métastatique.

Le dossier cite les résultats d'une comparaison indirecte réalisée par le laboratoire versus les médicaments disponibles. A noter que dans le dossier initial évalué en 2011, le laboratoire avait effectué une tentative de comparaison indirecte, cependant, les insuffisances méthodologiques observées (notamment un réseau pauvre, des intervalles de confiance très larges) ne permettaient pas de tirer de conclusions fiables de ces données.

La nouvelle analyse exclut des traitements ayant l'AMM dans le traitement du cancer rénal métastatique notamment le bevacizumab et sorafenib et fonde sa comparaison indirecte sur un sous groupe de l'étude pivot du pazopanib (1^{ère} ligne) et des données issues d'un essai sur sunitinib. Compte tenu de la méthodologie suivie, cette nouvelle approche ne permet pas de situer l'apport du pazopanib dans le traitement de première ligne du cancer du rein métastatique.

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie dans le traitement de deuxième ligne.

09.1 Efficacité

A/ Rappel des données déjà examinées par la Commission

Etude VEG 102616

Etude de phase II non comparative, réalisée entre octobre 2005 et septembre 2006, ayant inclus 225 patients atteints d'un carcinome rénal métastatique ou en rechute locale. Les autres critères d'inclusions étaient un ECOG PS de 0 ou 1 et des fonctions d'organes normales. Les patients présentant des métastases cérébrales ou lepto-méningées ne pouvaient être inclus.

VOTRIENT a été administré à la dose de 800 mg, par voie orale, en une prise par jour, jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, décès, décision du patient ou de l'investigateur.

A l'issue de 12 semaines de traitement, le pourcentage de réponse (critère principal) a été de 34,7%. La durée médiane de réponse a été de 68 semaines. Le pourcentage de stabilisation a été de 47,1%.

Etude VEG 105192

Etude randomisée, en double-aveugle versus placebo réalisée chez des patients atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de VOTRIENT (800 mg par jour) versus placebo. Le critère de jugement principal était la survie sans progression et le critère d'efficacité secondaire majeur était la survie globale.

Sur les 435 patients inclus, 233 étaient des patients de première ligne n'ayant préalablement reçu aucun traitement et 202 étaient des patients de 2^{ème} ligne ayant préalablement reçu un traitement à base d'interleukine-2 ou d'interféron alfa.

L'âge médian des patients était de 59 ans. Dans 93% des cas, les patients avaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification MSKCC.

Dans la population globale, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été plus longue avec VOTRIENT qu'avec placebo (9,2 mois versus 4,2 mois, soit un gain absolu de 5 mois (HR= 0,46 [0,34 – 0,62])). La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (21,1 mois sous VOTRIENT versus 18,7 mois sous placebo, NS).

Dans le sous-groupe des patients en première ligne de traitement, un gain absolu en médiane de survie sans progression de 8,3 mois a été observé en faveur de VOTRIENT (11,1 mois versus 2,8 mois). En seconde ligne de traitement, ce gain a été de 3,2 mois.

Les données de qualité de vie n'ont pas montré de différence entre les deux groupes.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été deux fois plus fréquents dans le groupe VOTRIENT que dans le groupe placebo (15% vs 6%). Des anomalies fonctionnelles hépatiques ont été observées chez 3,8% des patients. La diarrhée a été l'événement indésirable grave le plus fréquent (2,1%) dans le groupe VOTRIENT.

Au total, VOTRIENT a démontré son efficacité dans le cancer du rein en comparaison à un placebo en termes de survie sans progression, sans impact établi sur la survie globale ni sur la qualité de vie.

B/ Nouvelles données en première ligne de traitement

Etude VEG108844

Etude de phase III randomisée ouverte ayant comparé pazopanib versus sunitinib chez des patients atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique non pré-traités.

Methodologie :

L'analyse principale de l'étude est une analyse de non-infériorité portant sur la survie sans progression.

L'analyse statistique se fonde sur l'hypothèse suivante : la non infériorité est établie si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif est inférieure à 1,25. Cette borne correspond à une perte d'efficacité consentie entre les deux groupes de traitement d'au maximum 2,2 mois sur la survie sans progression en défaveur du pazopanib.

Le critère de jugement principal est la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie, ou le décès toutes causes. La lecture en aveugle des scanners de suivi a été confiée à un comité indépendant.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale, définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès toutes causes.
- le pourcentage de réponse globale, défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon les critères d'évaluation des tumeurs solides (RECIST).
- la durée de réponse, définie comme l'intervalle de temps entre la première preuve documentée de RC ou RP et la première documentation de progression de la maladie ou le décès, quelque soit la cause (selon l'événement qui survient en premier).
- la qualité de vie évaluée selon 3 questionnaires : FKSI-19⁶, FACIT-F⁷, Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire « CTSQ ».

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit :

- pazopanib à la dose de 800 mg, par voie orale en une prise par jour

⁶ Le FKSI (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index) est une échelle d'évaluation des symptômes liés aux cancers du rein et à ses traitements composée de 15 items (Score max = 60). La dimension FKSI-DRS du FKSI composée de 9 items (Score max = 36) évalue plus spécifiquement l'impact du traitement sur les symptômes liés à la maladie

⁷ Echelle utilisant 13 items et 4 niveaux (4= absence de fatigue ; 0=état d'épuisement)

- sunitinib 50 mg par jour durant 4 semaines suivi d'une période de 2 semaines sans traitement et reprise au cycle suivant

Chacun de ces traitements était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, décès, toxicité jugée inacceptable ou retrait du consentement.

Résultats :

Un total of 1 110 patients a été randomisé (557 dans le groupe pazopanib et 553 dans le groupe sunitinib).

L'âge médian des patients était de 61 ans. Le stade métastatique représentait 98% des cas. Dans 83% des cas, le pronostic des patients était favorable ou intermédiaire selon la classification MSKCC⁸.

Environ trois quart des patients avaient un bon état général (score de Karnofsky : 90 – 100). La quasi-totalité des patients (94%) avaient un taux de LDH \leq 1,5 la valeur normale.

Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe de traitement, avait subi préalablement une néphrectomie (82% dans le groupe pazopanib et 84 % dans le groupe sunitinib).

Les résultats présentés sont ceux analysés par un comité indépendant.

Résultat sur le critère de jugement principal :

L'analyse principale de l'étude a été réalisée uniquement en ITT.

Le hazard ratio (HR) du critère principal a été de 1,0466 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,22 donc inférieur à la limite de 1,25 prévue au protocole (cf tableau 1).

Il n'y a pas eu d'analyse du critère de jugement principal en per protocole. Cependant, une analyse de sensibilité réalisée dans la population per protocole (pazopanib, n=501 ; sunitinib, n=494) a montré un HR pour la médiane de survie sans progression de 1,069 [0,910 ; 1,255]. Etant donné le seuil fixé, cette analyse n'a donc pas pu conclure à la non infériorité entre les deux traitements.

Tableau 1 : Résultats du test de non infériorité ayant porté sur la survie sans progression (en ITT)

	Pazopanib (N=557)	Sunitinib (N=553)
Effectif, n (%)		
Décès (événement)	21 (4)	28 (5)
Progression de la maladie (événement)	315 (57)	295 (53)
Censuré, suivi terminé	156 (28)	168 (30)
Censuré, suivi en cours	65 (12)	62 (11)
Hazard Ratio ajusté ^a		
Estimation (IC 95%I)	1,0466 (0,8982 – 1,2195)	
Estimation de la survie sans progression (mois)		
1er Quartile (IC 95%I)	4,2 (3,1 – 4,5)	4,0 (2,9 – 4,4)
Médiane (IC 95%)	8,4 (8,3 -10,9)	9,5 (8,3 – 11,1)
3ème Quartile (IC 95%)	19,3 (16,6 – 22,1)	22,2 (19,3 – 26,3)

IC=intervalle de confiance

- a. Hazard ratio estimé selon le modèle Cox regression utilisant le traitement et stratifiant sur des facteurs comme covariables. (indice de performance Karnofsky (70 or 80, 90 or 100), antécédant de néphrectomie (oui, non) et valeur de base du taux lactate déshydrogénase (\leq 1.5xULN, $>$ 1.5xULN)).

⁸ Les 3 facteurs de risque corrélés à la survie sont :

- score de Karnofsky < 80%
- hémoglobémie inférieure à la limite inférieure de la normale
- calcémie corrigée \geq 10 mg /dL

Score risque faible (aucun facteur)

Score risque intermédiaire (\leq 2 facteurs)

Score risque élevé (présence de 3 facteurs)

Résultats sur les critères secondaires :

S'agissant d'une étude de non infériorité, les résultats sur les critères secondaires sont donnés à titre d'information et non pas valeur de démonstration.

La survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 45% de patients (n=250) décédés dans le groupe pazopanib versus 46% (n=252) dans le groupe sunitinib.

La réponse globale a été de 31% dans le groupe pazopanib et de 25% dans le groupe sunitinib.

Le délai de réponse a été de 3 mois dans le groupe pazopanib et de 4,3 mois dans le groupe comparateur.

La durée de réponse a été de 13,8 mois dans le groupe pazopanib et de 18 mois dans le groupe comparateur.

Les scores d'évaluation de la qualité de vie ont montré une absence de différence sur l'échelle FKSI-19 et des résultats hétérogènes sur deux échelles FACIT-F et « CTSQ » (Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire). Une différence statistique pouvait être notée sur une mesure, cependant, sa valeur était parfois en dessous du seuil de pertinence clinique reconnu :

- dans l'analyse des scores totaux FACIT-F, la différence 2,32 en score de fatigue générale observée entre le pazopanib et de traitement par sunitinib a été statistiquement significative, cependant la différence minimale cliniquement requise pour ce score est de 3,0).

- dans le score du Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire « CTSQ » une différence of 8,5 points a été observée, cependant la différence minimale cliniquement requise pour ce score est de 10,3.

En conséquence, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion sur une différence entre les deux traitements en termes de qualité de vie.

Etude VEG 113046 (PISCES)

Etude randomisée en double aveugle, avec cross-over, réalisée chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique non prétraités et dont l'objectif principal était l'évaluation de la préférence du patient pour un traitement par pazopanib versus sunitinib.

Les patients ont reçu dans le groupe « PS » : 800 mg de pazopanib (4 x 200 mg) une fois par jour per os pendant 10 semaines, suivi de 2 semaines de wash-out, puis 50 mg de sunitinib (4 x 12.5 mg) une fois par jour per os pendant 4 semaines, puis 2 semaines de placebo, puis 50 mg de sunitinib (4 x 12.5 mg) une fois par jour per os pendant 4 semaines.

C'est la séquence contraire qui a été proposée aux patients du groupe « SP » : 50 mg de sunitinib (4 x 12.5 mg) une fois par jour per os pendant 4 semaines, puis 2 semaines de placebo, puis 50 mg de sunitinib (4 x 12.5 mg) une fois par jour per os pendant 4 semaines, suivi de 2 semaines de wash-out, puis de 800 mg de pazopanib (4 x 200 mg) une fois par jour per os pendant 10 semaines.

Le critère principal était la préférence du patient mesurée à l'aide de la réponse à la question suivante :

« Maintenant que vous avez reçu les deux traitements, lequel des deux préféreriez-vous continuer à prendre pour traiter votre cancer, en supposant que ces deux médicaments ont la même efficacité pour traiter votre cancer ? »

Résultats :

Un total de 169 patients a été randomisé. Un patient a été randomisé à tort et a donc été exclu de l'analyse.

La préférence du patient (critère principal) a été de 22% pour le sunitinib et de 70% pour le pazopanib.

Compte tenu de l'objectif choisi, cette étude ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du pazopanib versus le sunitinib.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance issues de l'étude de non infériorité versus sunitinib ont montré les points suivants :

- les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 24% dans le groupe pazopanib versus 19% dans le groupe sunitinib. Ces événements ont été principalement des anomalies fonctionnelles hépatiques (6%) dans le groupe pazopanib et une cytopénie (3%) dans le groupe sunitinib.
- les événements indésirables les plus fréquents (> 40% dans les deux groupes de traitement) ont été une diarrhée, une fatigue, des nausées, une hypertension artérielle ainsi que que dans le groupe sunitinib uniquement une érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains-pieds). De ces événements indésirables, la fatigue (63% vs 55%) et le syndrome mains-pieds (50% vs 29%) ont été plus fréquents dans le groupe sunitinib que dans le groupe pazopanib. L'incidence de la diarrhée (63% vs 57%) et l'hypertension (46% vs 41%) a été plus élevée dans le groupe pazopanib que dans le groupe sunitinib.

09.3 Résumé & discussion

En juin 2010, VOTRIENT (pazopanib) a obtenu une AMM centralisée conditionnelle en l'absence de données versus comparateur actif dans le traitement du cancer rein au stade avancé (première et seconde ligne). A la demande de l'EMA, le laboratoire s'était engagé à soumettre en février 2012 les résultats d'une étude de non infériorité (VEG108844), comparant VOTRIENT au SUTENT (sunitinib) dans le traitement de patients atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique.

La Commission de la transparence avait estimé qu'en l'état du dossier au 2 février 2011, le service médical rendu par pazopanib était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement du cancer du rein au stade avancé.

► En première ligne du cancer du rein au stade avancé

A l'appui de sa nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude ouverte (VEG108844) randomisée dont l'objectif principal était d'établir la non infériorité du pazopanib par rapport au sunitinib chez des patients non prétraités atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique.

Un total de 1 110 patients a été randomisé (557 dans le groupe pazopanib et 553 dans le groupe sunitinib) ; l'âge médian des patients était de 61 ans.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Lors de l'analyse principale (en ITT), le hazard ratio (HR) du critère principal a été de 1,0466 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,22 donc inférieur à la limite de 1,25 prévue au protocole.

Cependant, il n'y a pas eu d'analyse en per protocole et ce résultat n'a pas été conforté par l'analyse de sensibilité réalisée dans la population per protocole (pazopanib, n=501 ; sunitinib, n=494) qui a montré un HR pour la médiane de survie sans progression de 1,069 [0,910 ; 1,255]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance (1,255) ayant été supérieure au seuil fixé.

La survie globale et le pourcentage de réponse globale n'ont pas différé entre les deux groupes.

Les scores d'évaluation de la qualité de vie ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur une différence entre les deux traitements. En effet, leurs résultats sont hétérogènes selon l'échelle utilisée : absence de différence sur une échelle [FACIT-F] et des différences sur deux échelles FKSI-19 et CTSQ « Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire » mais avec des valeurs en dessous du seuil de pertinence clinique) et ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur une différence entre les deux traitements.

Le profil de tolérance a différencié entre les deux groupes avec notamment une incidence plus élevée d'atteinte fonctionnelle hépatique (ALAT) dans le groupe pazopanib et de syndrome mains-pieds dans le groupe sunitinib.

Une autre étude randomisée en cross-over et double aveugle pazopanib versus sunitinib (PISCES) avait pour objectif principal d'évaluer la préférence de 169 patients. Elle a montré une préférence plus fréquente pour pazopanib que pour sunitinib (70% vs 22%) mais ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du pazopanib versus sunitinib.

La Commission souligne les points suivants :

- le résultat de la non infériorité du pazopanib versus sunitinib est l'objet d'un doute sérieux. En effet, le résultat établi en ITT qui majore les chances de conclure à la non infériorité, n'a pas été conforté par l'analyse de sensibilité réalisée en per protocole. L'absence de confirmation dans la population per protocole ne permet pas d'affirmer avec certitude à une absence de non infériorité mais il existe un doute légitime.
- la signification clinique de la borne de non-infériorité définie au protocole correspond à une perte d'efficacité consentie de 2,2 mois en médiane de survie sans progression, ce qui est trop important pour le patient ;
- la perte d'efficacité consentie dans cette étude n'est pas contrebalancée par un gain, en particulier en termes de tolérance ;
- l'étude PISCES dont l'objectif principal était l'évaluation de la préférence du patient pour un traitement par pazopanib versus sunitinib, du fait de sa méthodologie et de son objectif, ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du pazopanib par rapport au sunitinib ;

► En seconde ligne de traitement du cancer du rein à un stade avancé : chez les patients préalablement traités par des cytokines

Aucune nouvelle donnée n'ayant été fournie chez les patients prétraités par cytokines, la Commission de la transparence estime que les conclusions de son avis en date du 2 février 2011 n'ont pas à être modifiées.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁹

L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la pathologie selon la classification du MSKCC¹⁰, établie à l'ère de l'immunothérapie mais qui reste encore la référence. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques. En première ligne de traitement au stade localement avancé ou métastatique de la maladie le sunitinib (SUTENT) ou l'association bevacizumab (AVASTIN) et Interféron α sont les traitements recommandés pour les patients ayant un pronostic bon ou intermédiaire. Le temsirolimus (TORISEL) est réservé dans les recommandations aux patients ayant un mauvais pronostic. VOTRIENT représente un traitement de première intention du cancer du rein au stade avancé.

⁹ Escudier B, Eisen T, Porta C, J. J. Patard J J, Khoo V, Algaba F, Mulders P & Kataja V. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): v65–v71, 2012

¹⁰ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

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

011.1 Service Médical Rendu

► En première ligne des cancers du rein avancé

- Le cancer du rein 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 faible.

► Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer du rein est estimée à environ 11 000 nouveaux cas par an (projections InVs 2010¹¹). En 2005, il était la 12^{ème} cause de décès par cancer et représentait 2,5% de l'ensemble des décès par cancer¹². Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein avancé est considéré comme modéré.

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 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats disponibles de l'étude de non-infériorité de phase III versus sunitinib, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du pazopanib en termes de réduction de la morbi-mortalité par rapport sunitinib d'autant que des incertitudes persistent sur la démonstration de la non infériorité en raison de la discordance des résultats sur la survie sans progression entre l'analyse en ITT (non-infériorité démontrée) et l'analyse de sensibilité en PP (non-infériorité non démontrée).

Par ailleurs, les différences constatées sur la qualité de vie dans cette étude entre les patients traités par pazopanib et ceux traités par sunitinib ne sont pas cliniquement pertinentes quels que soit les questionnaires considérés (inférieures à la différence minimale cliniquement pertinente établie). Aussi, aucun impact n'est attendu sur la qualité de vie.

La transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique est acceptable.

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

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

- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu du niveau de démonstration (Cf. chapitre conclusion) de l'efficacité de VOTRIENT dans le traitement en première ligne du cancer du rein au stade métastatique, la Commission considère que son service médical rendu est faible.

► En deuxième ligne de traitement, chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie

- Le cancer du rein est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

¹¹ Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès 22 01 2012].

¹² Belot A *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3): 159-75. Epub 2008 Jun 10.

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm [Accès 22 01 2012].

► Le rapport efficacité/effet indésirable est faible.

► Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer du rein est estimée à environ 11 000 nouveaux cas par an (projections InVs 2010 **Erreur ! Signet non défini.**). En 2005, il était la 12^{ème} cause de décès par cancer et représentait 2,5% de l'ensemble des décès par cancer **Erreur ! Signet non défini.** Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein au stade avancé est aussi considéré comme modéré.

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 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats de l'étude VEG 105192 versus placebo, déjà examinés par la Commission et en l'absence de nouvelle donnée, il n'est pas attendu d'impact de VOTRIENT, en deuxième ligne de traitement du cancer du rein au stade avancé, sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités.

La transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique n'est pas assurée.

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

La spécialité VOTRIENT 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 VOTRIENT, dans le cancer du rein au stade avancé, chez les patients préalablement traités par des cytokines.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Sa place dans le traitement de seconde intention après échec des cytokines n'est pas établie.

En l'absence de nouvelle donnée sur l'efficacité de VOTRIENT dans le traitement en deuxième ligne du cancer du rein au stade avancé, la Commission considère que le service médical rendu reste insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne.

011.3 Population cible

La population cible de VOTRIENT est représentée par les patients atteints d'un cancer du rein au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) non prétraités (1^{ère} ligne).

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

- pour 2011, une projection par l'InVS¹³ 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 rein¹⁴, 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%^{15,16,17}. La valeur moyenne

¹³<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>

¹⁴ Escudier, T. Eisen, C. Porta J. J. Patard, Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23 (Supplement 7): 65-71

¹⁵ 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;73:342-6

de 30% citée dans l'EPAR d'INLYTA sera retenue pour le calcul (soit entre 2 329 et 2 828 patients). Environ 30¹⁶ à 40%¹⁸ 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.

La population cible de VOTRIENT en traitement de première ligne du cancer du rein au stade avancé est estimée à 4 000 à 5 500 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 : traitement de 1ère ligne du cancer du rein avancé.
- un avis défavorable 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 le traitement de deuxième ligne du cancer du rein au stade avancé.

¹⁶ M. Gross-Goupil, B. Escudier Targeted therapies: sequential and combined treatments. Bull Cancer. 2010;97:65-71

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence du 13/01/2010 relatif à AFINITOR

¹⁸ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011V ;21 : 233–244