

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 juin 2015****NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé**

B/112 (CIP : 34009 376 137 2 9)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

DCI	Sorafenib
Code ATC (2013)	L01XE05 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif. »

SMR	Important
ASMR	Considérant l'absence de démonstration de gain en survie globale et une détérioration de la qualité de vie mais compte tenu de l'allongement de la médiane de survie sans progression de 5 mois (critère principal) et de l'absence d'alternative thérapeutique validée par l'AMM, la Commission de la transparence considère que NEXAVAR (sorafénib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au total, NEXAVAR (sorafénib) constitue une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 19/07/2006 (carcinome rénal) ; Rectificatifs du 29/10/2007 (carcinome hépatocellulaire) et du 23/05/2014 (carcinome thyroïdien différencié, indication à évaluer)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie ou en oncologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statut de médicament orphelin dans l'indication carcinome thyroïdien différencié (13/11/2013) Engagements dans le cadre de l'AMM : effectuer une étude clinique pour étudier la possibilité d'une interaction médicamenteuse sorafénib-lévothyroxine
Classification ATC	2013 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE05 sorafénib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

Le sorafénib (NEXAVAR) est un inhibiteur multikinase qui inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Carcinome hépatocellulaire

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (Cf. rubrique 5.1).

Carcinome rénal

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

Carcinome thyroïdien différencié

Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.»

04 POSOLOGIE

« La dose de Nexavar recommandée chez l'adulte est de 400 mg de sorafénib (2 comprimés de 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg).

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

[...]

Si une diminution de la dose s'avère nécessaire au cours du traitement d'un carcinome thyroïdien différencié (CTD), la posologie de Nexavar sera ramenée à 600 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg et un comprimé de 200 mg à douze heures d'intervalle).

Si une diminution supplémentaire de la dose est nécessaire, la posologie de Nexavar peut être ramenée à 400 mg de sorafénib par jour en deux prises distinctes (deux comprimés de 200 mg à douze heures d'intervalle), et si nécessaire, elle peut être encore réduite à un comprimé de 200 mg une fois par jour. Une fois qu'une amélioration des réactions indésirables non hématologiques a été obtenue, la dose de Nexavar peut être réaugmentée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Nexavar chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans).

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse (Cf. rubrique 5.2).

Une surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique est recommandée chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child Pugh A ou B). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (Cf. rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale

Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

Le cancer de la thyroïde représente 1% de tous les cancers. Il y a eu 8 211 nouveaux cas en France en 2012 et son incidence est en augmentation chez les femmes.

Il existe plusieurs types histologiques de cancer de la thyroïde. Les trois principales formes histologiques sont les formes différenciées (qui représentent plus de 90%), les formes médullaires (4%) et les formes anaplasiques (2%).

Les cancers différenciés de la thyroïde (c'est-à-dire issus de cellules folliculaires) sont de bon pronostic (survie relative à 5 ans proche de 95%) et comportent :

- des formes papillaires (80% des cas) ;
- des formes folliculaires/vésiculaires (10% des cas) y compris le cancer à cellules de Hürthle considéré comme une variante bien que son pronostic soit plus péjoratif² et qu'il soit moins sensible au traitement par l'iode 131;
- des formes histologiques rares qui ont un pronostic plus péjoratif.

La prise en charge thérapeutique initiale des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est adaptée au niveau du risque, défini par la classification TNM et par le type histologique de la tumeur :

- la thyroïdectomie totale est le traitement de choix dans la majorité des cas ;
- l'irathérapie (radiothérapie interne vectorisée par l'iode-131) n'est indiquée systématiquement que chez les patients à haut risque et dans les formes métastatiques ;
- la place de la radiothérapie externe est limitée, et son indication, si elle se pose, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
- il n'y a pas d'indication de la chimiothérapie dans le traitement initial.

Après thyroïdectomie totale, la substitution hormonale, pour pallier l'hypothyroïdie et freiner la TSH, est indispensable pour tous les patients qu'il y ait eu ou non traitement radioisotopique complémentaire. Elle peut être substitutive ou frénatrice.

En général, les formes papillaires ont un bon pronostic avec une survie à 5 ans d'environ 98%. Bien que la plupart des formes papillaires soient traitées avec succès par la chirurgie, l'irathérapie et l'hormonothérapie thyroïdienne, la rechute survient chez 5 à 20% des patients. Les métastases à distance surviennent chez moins de 10% des patients. Les métastases des cancers différenciés de la thyroïde peuvent être ganglionnaires, pulmonaires et osseuses. Lorsque l'extension métastatique de la maladie s'associe au caractère réfractaire à l'iode radioactif, le taux de survie chute avec une survie médiane estimée à 6 ans³. Différents traitements locaux sont envisagés (chirurgie, radiothérapie, ablathermie...) pour les métastases réfractaires de taille supérieure 2 cm et évolutives.

Avant l'obtention de l'AMM de NEXAVAR dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde, l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase (en dehors de l'AMM) était déjà citée par les recommandations.

¹ Guide ALD Cancer de la thyroïde, HAS, mai 2010

² NCCN 2014 Thyroid carcinoma

³ Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8) : 2892-9

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Deux médicaments de la classe des inhibiteurs de protéine kinase, CAPRELSA (vandétanib)⁴ et COMETRIQ (cabozantani)⁵ disposent d'une AMM dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde agressive et symptomatique, au stade avancé, ce qui correspond à un type histologique du cancer de la thyroïde autre que la forme différenciée.

A ce jour, aucun médicament ne dispose d'une AMM européenne ou nationale dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase, LENVIMA (lenvatinib), a obtenu AMM aux USA le 13/02/2015 dans cette indication. Un avis positif du CHMP a été publié le 26/03/2015 pour cette spécialité. Dans l'attente de l'obtention de l'AMM, cette molécule est disponible en France, depuis janvier 2015, dans le cadre d'une autorisation temporaire (ATU) de cohorte⁶ dans le traitement des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression. Les données fournies à l'appui de cette ATU de cohorte sont les résultats de l'étude SELECT. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle, lenvatinib versus placebo, dans le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode-131, chez des patients prétraités ou non.

Dans le cadre de cette ATU, il a été précisé que le traitement antérieur, pour ce stade, devra avoir fait appel au NEXAVAR (sorafénib), sauf en cas de contre-indication, dans la mesure où NEXAVAR dispose d'une AMM et représente donc une alternative chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et que des réponses avec le lenvatinib ont été observées chez les patients prétraités par sorafénib.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de NEXAVAR, ayant l'AMM, dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.

⁴ Avis de la Commission de la transparence relatif à CAPRELSA du 20/06/2012 : SMR important et ASMR IV (mineure)

⁵ Avis de la Commission de la transparence relatif à COMETRIQ du 03/12/2014 : SMR important et ASMR IV (mineure) comme CAPRELSA

⁶ Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé, A NSM, compte-rendu de la réunion du 29 janvier 2015, approuvé le 19 mars 2015

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans l'indication cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode 131 :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (mai 2014)	Indication de l'AMM
Italie	En cours	
Espagne	En cours	
Royaume-Uni	Non évalué par le NICE dans cette extension d'indication Prise en charge dérogatoire par le Cancer drugs Fund dans 2 des 3 indications : cancer hépatocellulaire et cancer de la thyroïde	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni l'étude pivot DECISION (étude 14295) décrite ci-après.

08.1 Efficacité

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de NEXAVAR (sorafénib) à la posologie de 400 mg x 2 par jour chez des patients atteints de cancer différencié de la thyroïde localement avancé ou métastatique et réfractaire à l'iode radioactif (I^{131}) ou en progression malgré un traitement à l'iode 131.

La méthodologie de l'étude DECISION est décrite dans le tableau ci-dessous.

Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - cancer différencié de la thyroïde (carcinome papillaire, folliculaire et à cellules de Hürthle), - cancer peu différencié et autres variants thyroïdiens (par exemple : insulaire, cellules hautes, etc.) présentant une histologie sans différenciation médullaire ou caractéristiques anaplasiques, - patients âgés de plus de 18 ans avec un statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS \leq 2, une espérance de vie d'au moins 12 semaines, - progression de la maladie (selon les critères RECIST) dans les 14 mois précédents l'inclusion, - patients réfractaires à l'iode radioactif I^{131} définis par une lésion tumorale qualifiée de lésion cible selon les critères RECIST, n'ayant pas capté l'iode 131 sur une scintigraphie post-thérapeutique, réalisée dans des conditions de régime faible en iode et avec une augmentation adéquate de TSH (TSH humaine recombinante ou défreinage hypophysaire) - certains patients dont les tumeurs avaient capté de l'iode 131 pouvaient également être éligibles à l'étude dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ patients avec une progression (selon les critères RECIST) de leur(s) lésion(s) cible(s) malgré un traitement à l'iode 131 [\geq 3,7 GBq (\geq 100 mCi) dans les 16 mois précédents], administré dans des conditions de régime faible en iode et avec une augmentation adéquate de TSH ▪ patients ayant reçu plusieurs traitements à l'iode 131, le dernier datant de plus de 16 mois, et présentant une progression de la maladie entre deux traitements \geq 3,7 GBq (\geq 100 mCi) réalisés à moins de 16 mois d'intervalle, administrés dans des conditions de régime faible en iode et avec une augmentation adéquate de TSH ▪ patients ayant reçu plusieurs traitements à l'iode 131 avec une activité cumulée \geq 22,2 GBq (\geq 600 mCi). - patients non candidats à une chirurgie ou à une radiothérapie à visée curative, - patients avec au moins une lésion mesurable (par tomographie par émission de positons ou imagerie par résonance magnétique, selon les critères RECIST version 1.0.) - suppression adéquate de la TSH ($<$ 0,5 mU/L), - fonctions rénale, hépatique et osseuse adéquates.
--------------------------------	--

Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - sous-types histologiques de cancer de la thyroïde autre que différencié (carcinome anaplasique, carcinome médullaire, lymphome et sarcome) ; - antécédent de traitement anti-cancéreux par : <ul style="list-style-type: none"> ▪ inhibiteur de tyrosine kinase, ▪ anticorps monoclonal ciblant le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) ou les récepteurs du VEGF ou les autres agents ciblés, ▪ par chimiothérapie (excepté les chimiothérapies à faible doses pour radiosensibilisation), ▪ thalidomide ou n'importe lequel de ses dérivés. - antécédent ou preuves de diathèse hémorragique ou de troubles de la coagulation ; - extension tumorale œsophagienne, bronchique ou trachéale avec un risque significatif de saignement n'ayant pas bénéficié de traitement local avant l'inclusion dans l'étude ; - maladie cardiaque cliniquement significative comprenant l'insuffisance cardiaque congestive > classe II selon la classification NYHA (New York Heart Association), angor instable (symptômes d'angine de poitrine au repos), crise d'angor récente (dans les 3 mois), ou infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois précédents la randomisation ; - arythmie ventriculaire nécessitant un traitement anti-arythmique ou une hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique > 150 mmHg ou diastolique > 90 mmHg) en dépit d'un traitement médical optimal ; - événements artériels ou emboliques veineux ou thrombotiques, tels qu'un accident vasculaire cérébral, y compris transitoire, thrombose artérielle, thrombose des veines profondes et embolie pulmonaire au cours des 6 derniers mois ; - événements hémorragiques/saignements de grade \geq 3 dans les 3 mois précédents la randomisation ; - infections de grade > 2 ; infection connue par le VIH ou infection par le virus de l'hépatite B ou C ; - patient épileptique nécessitant un traitement médicamenteux (tels que des corticoïdes ou des antiépileptiques).
Déroulement de l'étude / Groupes de traitement	<p>L'étude était composée de 2 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période en double-aveugle : les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 à l'un des 2 groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - groupe NEXAVAR : sorafénib 400 mg x 2 par jour per os - groupe placebo : placebo x 2 par jour per os <p>Les patients poursuivaient le traitement jusqu'à progression de la maladie, atteinte d'une toxicité non acceptable, non observance au traitement ou retrait du consentement.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon l'âge (< 60 ou \geq 60 ans) et la région géographique (Amérique du Nord versus Europe versus Asie).</p> <p>Des adaptations de dose ou des interruptions étaient autorisées dans certaines circonstances.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période en ouvert : en cas de progression de la maladie, le double-aveugle pouvait être levé : <ul style="list-style-type: none"> - <u>patients initialement randomisés dans le groupe NEXAVAR</u> : poursuite ou non du traitement laissée à l'appréciation de l'investigateur ; - <u>patients initialement randomisés dans le groupe placebo</u> : pouvaient être traités par NEXAVAR jusqu'à atteinte d'une toxicité inacceptable, absence de bénéfice basé sur le jugement de l'investigateur, retrait du consentement, ou jusqu'au décès. <p>Suite à l'amendement n°9 (26/02/2013), rédigé après la connaissance des principaux résultats (31/08/2012), la levée de l'aveugle a été requise pour les patients qui étaient encore traités en double-aveugle.</p>
Critère de jugement principal	<p>survie sans progression définie comme la durée entre la date de randomisation et la date :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la progression : <ul style="list-style-type: none"> o radiographique avec une évaluation centralisée selon les critères RECIST ou o clinique due à des lésions osseuses nécessitant une irradiation externe, quelle que soit celle survenant la première, - ou du décès quelle qu'en soit la cause. <p>Les patients étaient évalués pour l'efficacité toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie pour la période de traitement en double-aveugle, ou jusqu'à progression suivante de la maladie après instauration du NEXAVAR en ouvert, à partir des critères RECIST 1.0 avec des modifications définies au protocole pour l'évaluation des lésions osseuses, sur la base :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un examen radiologique interprété en aveugle par un comité de revue indépendant, - des évaluations réalisées par les investigateurs.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - survie globale définie comme la durée entre la date de la randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause - temps jusqu'à progression de la maladie défini comme la durée entre la date de la randomisation et la date de progression - pourcentage de contrôle de la maladie défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse atteinte avant ou à la date de levée de l'aveugle était une réponse complète, une réponse partielle (confirmées par un scanner au moins 4 semaines plus tard) ; ou une maladie stable (documentée au moins 4 semaines après l'inclusion). - pourcentage de réponse défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse atteinte avant ou à la date de levée de l'aveugle était une réponse complète ou une réponse partielle

	<ul style="list-style-type: none"> - tolérance - pharmacocinétique
Parmi les critères de jugement exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie - analyse rétrospective de biomarqueurs (dont les mutations BRAF et RAS) - PFS secondaire (après 1^{ère} progression)
Calcul du nombre de sujets nécessaires / analyse statistique	<p>L'analyse principale devait être réalisée après observation d'approximativement 267 événements en prenant en compte une augmentation de 55,5% du temps médian de survie sans progression en faveur du NEXAVAR, ce qui correspond à un gain attendu de 3 mois par rapport une médiane estimée à 6 mois pour le groupe placebo, avec une puissance de 90% et un risque unilatéral $\alpha=0,01$.</p> <p>Analyses stratifiées selon l'âge et la région géographique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la PFS selon un test du log-rank unilatéral avec $\alpha=0,01$, - de l'OS, TTP selon un test du log-rank unilatéral, avec $\alpha=0,025$, - de DCR et RR selon un test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec $\alpha=0,025$. <p>Nombre de patients planifiés au protocole initial : 380 patients Nombre de patients planifiés après l'amendement n°8 : 420 patients (le nombre de sujets nécessaires a été augmenté de 380 à 420 en raison d'un taux de discordance entre l'évaluation fondées sur les investigateurs et celle centralisée plus élevé qu'attendu).</p>

Résultats

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, entre le 15/10/2009 et 29/08/2011, 419 patients ont été randomisés (209 dans le groupe NEXAVAR et 210 dans le groupe placebo). Deux patients du groupe NEXAVAR ont été randomisés par erreur, la population ITT est donc de 207 patients.

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 63 ans et 61,4% (256/417) étaient âgés de 60 ans ou plus. Plus de la moitié des patients (56%) avaient un carcinome différencié papillaire, 25% un carcinome différencié folliculaire (dont 18% à cellules de Hürthle), 9% une forme peu différenciée et dans 9% des cas l'histologie n'était pas connue⁷. La somme de la taille de la lésion cible à l'inclusion était en moyenne de 88 mm dans le groupe NEXAVAR (médiane : 75,5 mm ; de 10 à 315 mm) et 82 mm dans le groupe placebo (médiane : 65 mm ; de 8 à 320 mm) selon l'évaluation par les investigateurs.

Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 66,2 mois dans le groupe NEXAVAR et de 66,9 mois dans le groupe placebo. Le délai médian entre la progression la plus récente et l'inclusion était de 2 mois dans chacun des groupes.

Les patients étaient majoritairement en bon état général (score de performance ECOG 0 : 62,1% ; ECOG 1 : 34,3% et ECOG 2 : 3,1%). La majorité des patients (96,4%) avait des métastases à distance. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient : les poumons (86%), les ganglions lymphatiques (51%) et les os (27%).

Les patients avait antérieurement bénéficié d'une thyroïdectomie et avait été traités par iode radioactif, excepté deux patients du groupe placebo pour la thyroïdectomie. En médiane, l'activité cumulée d'iode radioactif reçue était de 400 mCi dans le groupe NEXAVAR et de 376,5 mCi dans le groupe placebo.

⁷ proportions évaluées à partir des évaluations centralisées et retenues pour les analyses en sous-groupes

Tableau : principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	NEXAVAR N=207	Placebo N=210	Total N=417
Sexe, n (%)			
Homme	104 (50,2%)	95 (45,2%)	199 (47,7%)
Femme	103 (49,8%)	115 (54,8%)	218 (52,3%)
Âge (années)			
Médiane	63,0	63,0	63,0
Intervalle	24 - 82	30 - 87	24 - 87
< 60 ans	80 (38,6%)	81 (38,6%)	161 (38,6%)
≥ 60 ans	127 (61,4%)	129 (61,4%)	256 (61,4%)
Région géographique, n (%)			
Europe	124 (59,9%)	125 (59,5%)	249 (59,7%)
Amérique du Nord	36 (17,4%)	36 (17,1%)	72 (17,3%)
Asie	47 (22,7%)	49 (23,3%)	96 (23,0%)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	130 (62,8%)	129 (61,4%)	259 (62,1%)
1	69 (33,3%)	74 (35,2%)	143 (34,3%)
2	7 (3,4%)	6 (2,9%)	13 (3,1%)
Donnée manquante	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
Histologie			
évaluation par l'investigateur, n (%)			
Carcinome papillaire	137 (66,2%)	141 (67,1%)	278 (66,7%)
Carcinome folliculaire	44 (21,3%)	55 (26,2%)	99 (23,7%)
Cellule de Hürthle	24 (11,6%)	14 (6,7%)	38 (9,1%)
Donnée manquante	2 (1,0%)	0 (0,0%)	2 (0,5%)
évaluation centralisée (retenue pour les analyses en sous-groupes) n (%)			
Carcinome papillaire	117 (56,5%)	118 (56,2%)	235 (56,4%)
Carcinome folliculaire - Cellule de Hürthle	37 (17,9%)	37 (17,6%)	74 (17,7%)
Carcinome folliculaire - autre	12 (5,8%)	19 (9%)	31 (7,4%)
Peu différencié	22 (10,6%)	16 (7,6%)	38 (9,1%)
Donnée manquante	19 (9,2%)	20 (9,5%)	39 (9,4%)
Métastases selon l'investigateur, n (%)			
Localement avancées	7 (3,4%)	8 (3,8%)	15 (3,6%)
à distance	200 (96,6%)	202 (96,2%)	402 (96,4%)
Site de lésions cibles/non cibles à l'inclusion (les plus fréquents), n (%)			
Poumon	178 (86,0%)	181 (86,2%)	359 (86,1%)
Adénopathies	113 (54,6%)	101 (48,1%)	214 (51,3%)
Os	57 (27,5%)	56 (26,7%)	113 (27,1%)
Plèvre	40 (19,3%)	24 (11,4%)	64 (15,3%)
Tête et cou	33 (15,9%)	34 (16,2%)	67 (16,1%)
Foie	28 (13,5%)	30 (14,3%)	58 (13,9%)
Nombre (%) de patients ayant été antérieurement traités par :			
Thyroïdectomie	207 (100,0%)	208 (99,0%)	415 (99,5%)
iode radioactif	207 (100,0%)	210 (100,0%)	417 (100,0%)
Procédure chirurgicale thérapeutique	204 (98,6%)	204 (97,1%)	408 (97,8%)
Radiothérapie externe ou traitement locorégional ^a	83 (40,1%)	91 (43,3%)	174 (41,7%)
Traitement anticancéreux systémique	7 (3,4%)	6 (2,9%)	13 (3,1%)
Dose cumulée d'iode radioactif (mCi)			
Moyenne (±SD)	497,2 ± 378,78	481,0 ± 333,42	489,1 ± 356,34
Médiane	400,0	376,5	389,1
Intervalle	2,97 – 2 300	1,08 – 1 480	1,08 – 2 300
^a Radiothérapie externe (EBRT : external beam radiation therapy) ou traitement locorégional défini par tout type de radiothérapie ou ablation par radiofréquence			

► Résultats du critère principal

A la date du 31/08/2012, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 10,8 mois dans le groupe NEXAVAR versus 5,8 mois dans le groupe placebo soit un gain en valeur absolu de 5 mois en faveur de NEXAVAR (HR=0,59 ; IC_{95%} [0,45 - 0,76] ; p<0,0001).

Deux analyses *post-hoc*, réalisées à la demande de l'EMA, ont suggéré les résultats suivants :

- selon la présence ou non de symptômes à l'inclusion :

Les patients ont été considérés comme symptomatiques ou non à l'inclusion rétrospectivement, le caractère symptomatique ou non n'ayant pas été défini au protocole⁸.

- HR=0,39 IC_{95%} [0,21 - 0,72] chez 93 patients symptomatiques
- HR=0,60 IC_{95%} [0,45 - 0,81] chez 324 patients asymptomatiques.

- selon la taille maximale de la tumeur :

- HR=0,87 IC_{95%} [0,40 - 1,89] chez 54 patients avec une taille maximale de la tumeur < 1,5 cm
- HR=0,54 IC_{95%} [0,41 - 0,71] chez 361 patients ayant une tumeur ≥ 1,5 cm.

Il est à noter que l'on ne dispose pas d'une analyse d'interaction afin d'évaluer, à titre exploratoire, si ces variables entraînent une modulation de l'effet du traitement (homogénéité ou non).

Par ailleurs, les patients ayant un cancer de la thyroïde peu différencié pouvaient être inclus et ont représenté un faible effectif de moins de 10% (n=38/417). Cependant, l'indication n'a été validée par l'AMM que pour les formes différenciées suivantes : cancer papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle⁹. Les formes peu différenciées ont été exclues du champ de l'AMM au regard des analyses en sous-groupes, réalisées à titre exploratoire, qui ont suggéré :

- une absence de différence statistiquement significative avec, cependant, une puissance non assurée et une perte de précision liée à la réduction de l'effectif (n=38);
- une moindre quantité d'effet pour ces formes histologiques rares.

► Résultats des critères secondaires

- survie globale :

Lors de l'analyse principale réalisée à la date du 31/08/2012, une analyse intermédiaire de la survie globale, prévue au protocole, a été réalisée. Lors de cette analyse, fondée sur 99 décès (44%) sur les 217 événements requis pour procéder à l'analyse finale, la survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe NEXAVAR (45 décès/207 patients) ni dans le groupe placebo (54/210), HR=0,80 IC_{95%} [0,54 - 1,20] ; p=0,1381 (test du log-rank stratifié unilatéral avec $\alpha=0,025$).

A cette date (31/08/2012), 43 (20,8%) des patients dans le groupe NEXAVAR et 23 (11%) du groupe placebo étaient toujours en double-aveugle. L'amendement n°9 du protocole en date du 26/02/2013, réalisé après l'analyse principale (31/08/2012), a autorisé la levée de l'aveugle pour ces patients.

Au total, 253 patients (61%) sont entrés dans la période « en ouvert » : 89 (43%) des patients randomisés dans le groupe NEXAVAR et 164 (78%) des patients du groupe placebo. Il est à noter que 27% (55/207) des patients randomisés dans le groupe NEXAVAR et 72% (150/209) dans le groupe placebo ont reçu du NEXAVAR en ouvert après progression évaluée par l'investigateur. Pendant la période de suivi, un traitement anti-cancéreux ultérieur a été administré à 20,3% des patients randomisés dans le groupe NEXAVAR et à 8,6% du groupe placebo. Il s'agissait principalement d'un inhibiteur de la tyrosine kinase : dans 15% des cas dans le groupe NEXAVAR et dans 7% des cas dans le groupe placebo.

⁸ Les patients asymptomatiques ont été définis a posteriori comme étant les patients ne présentant pas les symptômes suivants: dyspnée, dyspnée d'effort, épanchement pleural, dysphagie, hémoptysie, douleur thoracique, douleur osseuse, la douleur due à la tumeur, compression médullaire, toux, troubles obstructive des voies respiratoires, embolie pulmonaire.

⁹ EPAR NEXAVAR, EMA, 24/04/2014 page 43/76

Lors d'une analyse réalisée avec un suivi supplémentaire de 9 mois, 138 patients étaient décédés en date du 31/05/2013 : 66 (31,9%) dans le groupe NEXAVAR et 72 (34,3%) dans le groupe placebo. Cette analyse a suggéré une absence de différence sur la survie globale entre les deux groupes : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe NEXAVAR et a été de 36,5 mois dans le groupe placebo, HR=0,88 ; IC_{95%} [0,63 - 1,24], p=0,236 (test du log-rank stratifié unilatéral avec $\alpha=0,025$).

Deux analyses exploratoires ont été réalisées dans l'objectif de corriger le biais potentiel du cross-over sur l'estimation de l'effet de NEXAVAR sur la survie globale.

D'une façon générale, au plan méthodologique, une seule technique devrait être spécifiée a priori au protocole et des méthodes alternatives devraient être utilisées en analyse de sensibilité.

Compte tenu de la discordance des résultats entre les deux modélisations réalisées à titre exploratoire :

- modélisation « iterative parameter estimation » ou IPE : HR estimé =0,70 IC_{95%} [0,47 - 1,04], p unilatéral=0,04, NS
- modélisation « rank preserving structural failure time » ou RPSF : HR estimé =0,61 IC_{95%} [0,40 - 0,94], p unilatéral=0,01,

l'argument qui consiste à mettre en avant le cross-over pour justifier l'absence de différence en termes de survie globale (effet confondu par le traitement ultérieur) ne peut être retenu.

- temps jusqu'à progression de la maladie :

Au 31 août 2012, le temps médian jusqu'à progression de la maladie a été de 11,1 mois dans le groupe NEXAVAR et de 5,8 mois dans le groupe placebo (HR=0,56 IC_{95%} [0,43 - 0,72], p<0,0001) selon une évaluation centralisée.

- pourcentages de contrôle de la maladie :

Le pourcentage de contrôle de la maladie défini par la meilleure réponse (réponse complète ou partielle ou maladie stable) évaluée par un comité indépendant a été de 86,2% (169/196) dans le groupe NEXAVAR et de 74,6% (150/201) dans le groupe placebo (p<0,0015).

Une stabilité de la maladie, définie dans cette étude par une période de plus de 4 semaines, a été observée chez près de trois quarts des patients, quel que soit le groupe de traitement (NEXAVAR ou placebo) : 74% (145/196) des patients dans le groupe NEXAVAR et 74,1% (149/201) du groupe placebo. Avec une définition de la stabilité de la maladie qui a retenu un seuil de 4 mois dans cette étude, ces données illustrent le caractère lentement évolutif de cette maladie.

Le pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) a été de 12,2% (24/196) dans le groupe NEXAVAR et de 0,5% (1/201) dans le groupe placebo (p<0,0001) avec aucune réponse complète. Des données sur le délai d'obtention de la réponse ne sont pas disponibles. Parmi les 24 patients ayant présenté une réponse partielle dans le groupe NEXAVAR, la durée médiane de réponse a été de 10,2 mois IC_{95%} [7,4 - 16,6]. Un seul patient du groupe placebo avait atteint une réponse partielle de 20 mois.

► Résultats des critères exploratoires

- PFS secondaire (après 1^{ère} progression)

Pour rappel, au 31 août 2012, 253 parmi les 416 randomisés (61%) étaient entrés dans la période en ouvert (après avoir présenté une progression de la maladie selon les évaluations des investigateurs) : 89 par les 207 randomisés dans le groupe NEXAVAR (43%) et 164 parmi les 209 randomisés dans le groupe placebo (78%).

Environ un quart (27%) des patients initialement randomisés dans le groupe NEXAVAR (55/207) et 71% (150/209) des patients du groupe placebo ont été traités par NEXAVAR en ouvert. Parmi ceux-ci, dans le groupe NEXAVAR, 46 des 55 patients ayant commencé un traitement par NEXAVAR en ouvert ont été évaluables pour la PFS secondaire (29 progressions/46 soit 63%) et dans le groupe placebo, 137 des 150 patients ayant commencé un traitement par NEXAVAR en ouvert l'ont été (65 progressions/137 soit 47%).

La médiane de survie sans progression secondaire, définie comme la durée entre l'entrée dans la période en ouvert (en cas de progression de la maladie, le double-aveugle pouvait être levé) et la nouvelle progression ou le décès, a été de 6,7 mois dans le groupe NEXAVAR et de 9,6 mois dans le groupe placebo.

- qualité de vie

Durant le traitement, au moins 86% des patients traités par NEXAVAR et 89% des patients du groupe placebo avaient rempli les questionnaires EQ-5D index et EQ-VAS ; au moins 86% traités par NEXAVAR et 83% des patients du groupe placebo avaient rempli le questionnaire FACT-G. Dans cette étude réalisée en double-aveugle, l'évaluation de la qualité de vie mesurée avec les questionnaires EQ-5D¹⁰ et FACT-G¹¹ a suggéré un effet délétère de NEXAVAR.

Par ailleurs, une variation du score ECOG de 0 à 1 a été observée chez près d'un tiers des patients du groupe NEXAVAR (32%) et chez 20% du groupe placebo. Une variation du score ECOG de 1 à 2 a concerné moins de 5% des patients (5% versus 4%).

- réduction maximale de la taille des lésions cibles

Une réduction de la taille des lésions cibles a été observée chez 78% (152/196) des patients du groupe NEXAVAR et chez 28% (56/201) du groupe placebo. Une réduction de 30% ou plus a été mesurée chez 17% (34/196) des patients du groupe NEXAVAR et chez 1% (2/201) du groupe placebo.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude DECISION

Les données de tolérance présentées sont issues de la période en double-aveugle en date du 31 août 2012.

La durée médiane du traitement, au cours de la période en double-aveugle, a été de 46 semaines chez les patients traités par NEXAVAR (sans exclure les périodes d'arrêts de traitement qui correspondent environ à 2-3 semaines) et de 28 semaines chez les patients ayant reçu le placebo.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19% des patients du groupe NEXAVAR versus 4% des patients du groupe placebo. Au moins un événement indésirable grave a été rapporté chez 37% (77/207) des patients du groupe NEXAVAR et chez 26% (55/209) du groupe placebo. Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 a été supérieur chez les patients du groupe NEXAVAR (53% ou 109/207) que chez ceux du groupe placebo (23% ou 49/209) ; les plus fréquents ont été : syndrome main-pied (20% versus 0%), hypertension (10% versus 2%), perte de poids (6% versus 1%) et hypocalcémie (6% versus 1%).

Les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe NEXAVAR que dans le groupe placebo ont été (NEXAVAR versus placebo) :

- syndrome main-pied (76% versus 10%) dont 20% de grade 3 (versus 0%)
- diarrhée (67% versus 15%)
- alopecie (67% versus 8%)
- rash/desquamation (50% versus 12%)
- perte de poids (47% versus 14%) dont 6% de grade 3 (versus 1%)
- hypertension (41% versus 12%)
- anorexie (32% versus 5%).

Les événements indésirables biologiques les plus fréquemment rapportés ont été (NEXAVAR versus placebo) :

¹⁰ Le EQ-5D est un instrument de mesure générique de la qualité de vie pour les patients atteints d'un cancer comprenant 2 parties : l'indice EQ-5D et l'échelle visuelle analogique (EQ-VAS). L'indice EQ-5D évalue les 5 dimensions de santé suivantes : mobilité, autonomie, activités habituelles, douleur/gêne, anxiété/dépression. Le EQ-VAS est une mesure de l'état de santé évaluée par le patient lui-même au moyen d'une échelle visuelle analogique (0= pire état de santé imaginable ; 1= meilleur état de santé imaginable).

¹¹ Le FACT-G est un questionnaire de mesure de qualité de vie chez les patients atteints par un cancer (quel qu'en soit le type). Il inclut le score total FACT-G et les scores relatifs à chaque sous-échelle de ce questionnaire (bien-être physique, bien-être social/familial, bien-être émotionnel et bien-être fonctionnel).

- augmentation des taux d'ALAT (59% versus 24%)
- augmentation des taux d'ASAT (54% versus 15%)
- hyperglycémie (53% versus 44%)
- lymphopénie (42% versus 26%)
- hypocalcémie chez (36% versus 11%) dont 7% de grade 3 (versus 2%) et 3% de grade 4 (versus 1% dans le groupe placebo)
- augmentation de la TSH (33% versus 13%)
- anémie (31% versus 23%).

Durant la période en double-aveugle, 18 décès sont survenus : 12 dans le groupe NEXAVAR et 6 dans le groupe placebo. Parmi ces décès, 2 ont été considérés comme étant liés au traitement (un cas dans chacun des 2 groupes). De plus, 2 patients du groupe NEXAVAR ont présenté des événements indésirables graves qui ont conduit au décès après la période en double-aveugle.

Des cancers secondaires ont été diagnostiqués chez :

- 11 patients du groupe NEXAVAR (n=207) : 8 cas de cancer des cellules squameuses (ou carcinome spinocellulaire) de la peau, un mélanome malin, une leucémie aigüe myéloïde et un cancer de la vessie ;
- 5 patients du groupe placebo (n=209) : un néoplasme de la vessie, un carcinome du gros intestin, une tumeur carcinoïde pulmonaire, un cancer de l'estomac et un cancer de la prostate.

Ces cancers sont survenus durant la période en double-aveugle à l'exception d'un cas dans chacun des groupes.

Des lésions cutanées précancéreuses (kératoacanthome/cancer des cellules squameuses de la peau) ont été observées chez :

- 14 patients du groupe NEXAVAR : 8 cas de cancers des cellules squameuses de la peau (déjà cités ci-dessus), 2 cas de naevus dysplastiques (grains de beautés atypiques) et 5 cas de kératoacanthome (1 patient avait à la fois un kératoacanthome et un cancer des cellules squameuses de la peau) ;
- 5 patients du groupe placebo : 4 cas de kératoacanthome (dont 3 au cours de la période de traitement par NEXAVAR en ouvert) et 1 cas de néoplasme de la peau (durant la période de traitement en double-aveugle).

Chez les patients traités par NEXAVAR, la dose a été diminuée au moins une fois en raison d'un événement indésirable chez 64% des patients (versus 9% dans le groupe placebo), et l'administration du traitement a été interrompue (temporairement ou définitivement) chez 66% (versus 26% dans le groupe placebo). Les événements indésirables ayant conduit à une interruption ou à une diminution de dose ont été principalement d'ordre dermatologique (dans un tiers des cas) et gastro-intestinal (< 20%).

Tous les patients traités par NEXAVAR ont débuté leur traitement à une posologie quotidienne de 400 mg en 2 prises. Pendant la période en double-aveugle, la posologie quotidienne moyenne du NEXAVAR a été de 651 mg avec 69% des patients recevant au moins 600 mg/j, 24% recevant entre 400 et 600 mg/j.

Comme pour d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase, les diminutions de posologie observées dans cette étude soulèvent la question de la nécessité d'une définition de la posologie optimale pour ce médicament.

8.2.2 Données issues du RCP

Il est mentionné dans le RCP de NEXAVAR que « Les effets indésirables graves les plus importants étaient infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/ crise hypertensive.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient diarrhée, fatigue, alopecie, infection, syndrome main-pied (correspondant au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire) selon la terminologie MedDRA) et rash. »

Dans le cadre de l'indication carcinome thyroïdien différencié et au regard des données de tolérance issues de l'étude DECISION, le RCP a été modifié notamment pour :

- préciser que la fréquence de certains effets indésirables a été plus élevée que dans les 2 autres indications de NEXAVAR, par exemple : comme le syndrome main-pied, la diarrhée, l'alopecie, la perte de poids, l'hypertension artérielle, l'hypocalcémie et le kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané ;
- recommander une surveillance étroite :
 - de la calcémie afin de prévenir les complications de type allongement de l'intervalle QT ou torsades de pointes, compte tenu de la fréquence et la sévérité du risque d'hypocalcémie plus élevées dans cette extension d'indication que dans le cancer du rein et le carcinome hépatique, particulièrement chez les patients aux antécédents d'hypoparathyroïdie ;
 - du taux de TSH, une augmentation de la TSH au-dessus de 0,5 mU/L ayant été observée ;
- ajouter de nouveaux effets indésirables dans la catégorie « fréquent » : inflammation des muqueuses, bouffées vasomotrices, dysgueusie, spasmes musculaires, dysphonie, hyperkératose.
- actualiser la fréquence de certains événements indésirables :
 - le choc anaphylactique a été classés dans la catégorie « peu fréquent » (au lieu de rare) ;
 - les événements suivants ont été classés dans la catégorie « fréquent » (au lieu de peu fréquent) : folliculite, hypothyroïde, hyponatrémie, rhinorrhée, reflux gastro-œsophagien, kérato-acanthome/carcinome épidermoïde cutané ;
 - les événements suivants ont été classés dans la catégorie « très fréquent » (au lieu de fréquent) : anorexie, constipation, sécheresse cutanée, arthralgie, fièvre, perte de poids et infection (au lieu de peu fréquent) ;
 - supprimer l'événement indésirable « enrouement ».
- mentionner que « La prise en charge des réactions indésirables suspectées d'être liées au médicament peut nécessiter une interruption temporaire ou une diminution de la posologie du sorafénib. Dans l'étude 5 (voir rubrique 5.1 du RCP), 37% des sujets ont fait l'objet d'une interruption du traitement et 35% d'une diminution de la posologie dès le cycle 1 du traitement par sorafénib. Les réactions indésirables n'ont été que partiellement atténuées après diminution de la posologie. Il est donc recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de façon répétée, en tenant compte de l'activité anti-tumorale et de la tolérance ».

8.2.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Effets cutanés sérieux - Syndrome main pied - Hypertension - Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure réversible - Hémorragies dont les hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales et cérébrales - Thromboses artérielles (infarctus du myocarde) - Insuffisance cardiaque congestive - Carcinome épidermoïde cutané - Perforation gastro-intestinale - Augmentation des lipases, amylases et pancréatite symptomatique - Hypophosphatémie - Tolérance et efficacité chez les patients présentant un cancer pulmonaire non à petites cellules - Insuffisance rénale - Pneumopathie interstitielle - Hépatite médicamenteuse
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose artérielle (ischémie cérébrale) - Troubles de la cicatrisation - Microangiopathie - Torsades de pointes - Grossesse
Risques nécessitant une évaluation supplémentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Tolérance chez l'enfant - Tolérance et efficacité chez les patients avec hépatocarcinome et insuffisance hépatique de grade Child-Pugh B

08.3 Résumé & discussion

NEXAVAR (sorafenib), à la posologie de 800 mg en 2 prises par jour per os, a été comparé au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double-aveugle réalisée chez 417 patients ayant un cancer différencié de la thyroïde (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) ou peu différencié, localement avancé ou métastatique, en progression dans les 14 mois précédents l'inclusion et réfractaire à l'iode radioactif ou en progression malgré un traitement à l'iode 131.

L'âge médian des patients de l'étude était de 63 ans et 61,4% étaient âgés de 60 ans ou plus. Les patients étaient majoritairement en bon état général (score ECOG 0 : 62,1% ; ECOG 1 : 34,3% et ECOG 2 : 3,1%).

L'étude a inclus principalement des patients atteints d'un carcinome différencié papillaire (56%) et d'un carcinome différencié folliculaire (25% dont 18% à cellules de Hürthle). Les formes rares et peu différenciées pouvaient être incluses dans l'étude à l'exception des formes médullaires et anaplasiques. Elles ont représenté 9% des patients. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 66,2 mois dans le groupe NEXAVAR et de 66,9 mois dans le groupe placebo.

A l'inclusion, la majorité des patients (96,4%) avait des métastases à distance, principalement pulmonaires (86%), ganglionnaires (51%) et osseuses (27%).

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 10,8 mois dans le groupe NEXAVAR versus 5,8 mois dans le groupe placebo soit un gain en valeur absolu de 5 mois en faveur de NEXAVAR (HR=0,59 ; IC_{95%} [0,45 - 0,76] ; p<0,0001).

L'analyse intermédiaire de la survie globale prévue au protocole réalisée lors de l'analyse principale, n'a pas montré de différence entre les 2 groupes : la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe NEXAVAR (54 décès/207 patients) ni dans le groupe placebo (54/210), HR=0,80 IC_{95%} [0,54 - 1,20] ; p=0,1381. L'analyse réalisée avec un suivi supplémentaire de 9 mois a suggéré une absence de différence sur la survie globale entre les deux groupes : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe NEXAVAR et a été de 36,5 mois dans le groupe placebo, HR=0,88 ; IC_{95%} [0,63 - 1,24], p=0,236.

Le pourcentage de maladie stable a été comparable entre les deux groupes (74%). Le pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) a été de 12,2% (24/196) dans le groupe NEXAVAR et de 0,5% (1/201) dans le groupe placebo (p<0,0001) avec aucune réponse complète.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19% des patients du groupe NEXAVAR versus 4% des patients du groupe placebo.

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 a été supérieur chez les patients du groupe NEXAVAR (53%) que chez ceux du groupe placebo (23%) ; les plus fréquents ont été : syndrome main-pied, hypertension, perte de poids et hypocalcémie.

Les effets indésirables graves les plus importants ont été : infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/crise hypertensive. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée, fatigue, alopecie, infection, syndrome main-pied et rash. Les événements indésirables biologiques les plus fréquemment rapportés ont été (NEXAVAR versus placebo) : l'augmentation des taux d'ALAT (59% versus 24%) et d'ASAT (54% versus 15%) et une hyperglycémie (53% versus 44%). Les données de qualité de vie mesurées avec les questionnaires EQ-5D et FACT-G ont suggéré une détérioration de la qualité de vie dans le groupe NEXAVAR par rapport au groupe placebo.

L'indication a été validée par l'AMM dans une population plus restreinte que celle incluse dans l'étude pivot, les formes peu différenciées ont été exclues du champ de l'AMM.

Les points suivants sont à souligner dans cette étude :

- les patients considérés *a posteriori* comme symptomatiques à l'inclusion (aucun recueil de données sur la présence de symptômes liés au carcinome thyroïdien différencié n'étant prévu au protocole) n'ont représenté qu'un cinquième des patients de l'étude ;
- au regard de la baisse de posologie du NEXAVAR au cours de l'étude, de la fréquence et de la gravité plus importante des événements indésirables et dans l'attente d'une évaluation d'une

posologie initiale à plus faible dose efficace avec une moindre toxicité (comme recommandé par le CHMP), la posologie optimale du NEXAVAR reste à déterminer ;

- aucun biomarqueur prédictif n'est validé pour NEXAVAR qui ne peut donc être considéré comme une thérapeutique stratifiée ou ciblée.

Enfin, aucune donnée n'est disponible chez des patients préalablement traités par thérapie dite « ciblée », thalidomide (hors AMM) ou chimiothérapie s'agissant d'un critère de non inclusion dans cette étude.

08.4 Programme d'études

Une étude clinique pour étudier la possibilité d'une interaction médicamenteuse sorafenib-lévothyroxine sera mise en place à la demande de l'EMA.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, la prise en charge des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif est la suivante :

- les métastases de moins de 1 à 2 cm et qui sont peu évolutives relèvent d'un traitement freinateur de la TSH ;
- les métastases réfractaires de taille supérieure et évolutives et qui ne correspondent pas aux indications des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, ablathermie...), un traitement par inhibiteur multikinase est proposé.

Les recommandations NCCN¹² proposent de considérer le NEXAVAR pour les formes agressives et/ou symptomatiques du cancer différencié de la thyroïde (formes papillaires, folliculaires et à cellules de Hürthle), aux stades locorégionaux (en progression ou en rechute, non résécables) ou métastatiques (à l'exception des métastases osseuses et du SNC), en cas de maladie réfractaire à l'iode. Une surveillance active reste recommandée pour les patients asymptomatiques avec une maladie indolente. En effet, il est précisé qu'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase pourrait ne pas être approprié chez les patients avec une maladie stable ou lentement progressive. Cette mise en garde a été ajoutée dans la version actualisée de 2014 dans laquelle des principes de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase sont détaillés avec notamment l'information suivante : un inhibiteur de tyrosine kinase, chez les patients ayant une maladie très indolente et qui sont asymptomatiques, peut ne pas être approprié, en particulier si les événements indésirables entraînent une dégradation de la qualité de vie.

Compte tenu de ces éléments et au regard des données d'efficacité (allongement de la survie sans progression sans impact démontré sur la survie globale), du profil de tolérance et de la dégradation de la qualité de vie, la sélection des patients justifiant d'un traitement systémique par NEXAVAR doit prendre en compte, selon les experts, différents critères dont la taille maximale des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression. En l'état actuel des connaissances, aucun biomarqueur prédictif n'est validé pour NEXAVAR.

Au total, NEXAVAR (sorafénib) constitue une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés (cf critères décrits ci-dessus).

La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de NEXAVAR par des centres de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

¹² NCCN guidelines 2014 Thyroid carcinoma

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif engage le pronostic vital.
- ▀ NEXAVAR est un traitement spécifique du cancer différencié de la thyroïde à visée curative, en progression, au stade localement avancé ou métastatique et réfractaire à l'iode radioactif.
- ▀ Dans ces situations, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

- ▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par le cancer différencié de la thyroïde peut être considéré comme faible (du fait de sa rareté). Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication AMM de NEXAVAR (cancer différencié, au stade localement avancé ou métastatique, progressif et réfractaire à l'iode radioactif) est également faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Maladies Rares, Loi de santé publique 2004, Plan Cancer¹³).

Au vu des données cliniques disponibles, issues d'une étude de phase III versus placebo, montrant un gain de 5 mois sur la survie sans progression mais sans bénéfice démontré sur la survie globale et avec une dégradation de la qualité de vie, un impact faible en termes de morbi-mortalité est attendu pour NEXAVAR.

La transposabilité des résultats de l'étude à la pratique n'est que partiellement assurée du fait de l'inclusion dans l'étude de patients symptomatiques et asymptomatiques.

En l'absence de données, l'impact sur l'organisation du système de soins n'est pas quantifiable.

NEXAVAR, seul médicament validé par l'AMM à ce jour, représente une option thérapeutique dans la prise en charge des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde à ce stade de la maladie (localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif). Il apporte une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'impact de NEXAVAR sur la santé publique dans cette indication.

- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients ayant un cancer thyroïdien différencié, en progression et réfractaire à l'iode radioactif.
- ▀ A ce jour, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée par l'AMM.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NEXAVAR (sorafénib) est important dans l'extension d'indication de l'AMM « carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif ».

¹³ Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant l'absence de démonstration de gain en survie globale et une détérioration de la qualité de vie mais compte tenu de l'allongement de la médiane de survie sans progression de 5 mois (critère principal) et de l'absence d'alternative thérapeutique validée par l'AMM, la Commission de la transparence considère que NEXAVAR (sorafénib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.

010.3 Population cible

La population cible de NEXAVAR (sorafénib) est représentée par des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (formes peu différenciées exclues conformément au libellé d'indication AMM), localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode 131. Le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde était estimé à 8 211 pour l'année 2012¹⁴. Les cancers différenciés de la thyroïde représente environ 90% des cas de ces cancers, soit environ 7 400 nouveaux patients par an¹⁵.

Par ailleurs, selon les données de l'INCA¹⁶ sur la période 2009-2011, l'incidence estimée des cancers de la thyroïde réfractaires (incluant les cancers papillaires et folliculaires réfractaires à l'iode 131, les cancers médullaires métastatiques et les cancers anaplasiques) est de 400 cas par an. Les formes papillaires, folliculaires réfractaires à l'iode 131 représenteraient 300 nouveaux cas par an¹⁷. Compte tenu de la rareté de l'indication et du fait que la prescription doit être réservée à des patients sélectionnés (cf place dans la stratégie thérapeutique) lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, il est difficile de quantifier le sous-groupe des patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement.

Estimation

Au total, la population cible de NEXAVAR peut être estimée à moins de 300 patients par an.

011 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'extension d'indication « carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

► Conditionnements

A la posologie recommandée par l'AMM, 400 mg deux fois par jour, le conditionnement de NEXAVAR (B/112 cp à 200 mg) correspond donc à un cycle 28 jours de traitement. 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.

¹⁴ InVS. INSERM. Hôpitaux de Lyon. INCA. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Juillet 2013

¹⁵ HAS INCA, guide affection longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

¹⁶ Inca. Cancers rares de l'adulte : l'organisation en centres experts. Janvier 2012

¹⁷ Inca. Structuration de l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares, janvier 2011