



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 février 2011

VOTRIENT 200 mg, Comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 491 313 4)

VOTRIENT 400 mg, Comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 491 315 7)

VOTRIENT 400 mg, Comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 491 316 3)

Laboratoire GlaxoSmithKline

pazopanib

Code ATC : L01XE11

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.

Statut de médicament orphelin (29 juin 2006)

Date de l'AMM « conditionnelle » (centralisée) : 14 juin 2010

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et si nécessaire ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour.

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pazopanib

1.2. Originalité

Le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine-kinase visant plusieurs cibles notamment des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) et plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β).

1.3. Indication

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

1.4. 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. »

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Inhibiteurs de tyrosine kinase :

- SUTENT (sunitinib) indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC).
- 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.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteur de tyrosine kinase (dont l'indication n'est pas superposable à celle de VOTRIENT):

- 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.
- AFINITOR (évérolimus) indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF

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.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude VEG 102616 de phase II non comparative et une étude comparative de phase III VEG 105192 (étude pivot).

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 fiables sur l'efficacité et la tolérance du produit.

3.1. Efficacité

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) observé chez les 60 patients analysés a été de 38%. La durée médiane de réponse a été de 68 semaines. Le pourcentage de stabilisation a été de 47,1%.

Etude VEG 105192

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé VOTRIENT au placebo chez 435 patients atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique.

Les principaux critères d'éligibilité ont été :

- patients de plus de 18 ans,
- ayant un carcinome rénal localement avancé ou métastatique, à cellules claires ou principalement, mesurable selon les critères d'évaluation dans les tumeurs solides (RECIST),
- un indice initial de performance ECOG PS de 0 ou 1, et des fonctions d'organes acceptables.

Parmi les critères de non inclusion :

- patients présentant des métastases cérébrales ou lepto-méningées.

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir VOTRIENT (à la dose de 800 mg, par voie orale en une prise par jour) ou le placebo, jusqu'à progression de la maladie, décès, toxicité jugée inacceptable ou retrait du consentement.

Note : Le protocole initial, finalisé en novembre 2005, prévoyait d'inclure des patients ayant reçu un traitement antérieur par cytokines (interleukine-2 ou interféron α). Suite à l'approbation aux USA du sorafénib en décembre 2005 et du sunitinib en janvier 2006 en 2ème ligne, la population d'inclusion a été élargie aux patients naïfs de traitement de première ligne (amendement du 09 Mai 2006) sans modification du comparateur. Les patients de l'étude pivot ont été inclus en avril 2006 et avril 2007.

En Europe, sunitinib (SUTENT) et sorafenib (NEXAVAR) disposent chacun d'une AMM dans le traitement du cancer du rein (stade avancé après échec d'un traitement par interféron alfa ou interleukine 2) depuis le 19 juillet 2006.

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 quelque soit la cause. 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, quel qu'en soit la cause.
- le pourcentage de réponse, défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) 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 CR ou PR et la première documentation de progression de la maladie ou le décès, quelque soit la cause (selon l'événement qui survient en premier).
- le délai de réponse, défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la première preuve documentée de CR ou PR (selon le statut enregistré en premier).
- la qualité de vie des patients, évaluée à l'entrée dans l'étude puis aux semaines 6, 12, 18, 24 et 48, en utilisant, la version 3 du questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) et le questionnaire du groupe EuroQol-5D (EQ-5D). L'analyse était basée sur les questionnaires complétés par les patients qui poursuivaient leur traitement, dans les deux groupes, avant progression.

Résultats :

Au total sur les 435 patients de l'étude, 233 patients (54%) n'avaient préalablement reçu aucun traitement et 202 (46%) étaient des patients de 2ème 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 MSKCC¹

Tous les patients avaient un cancer du rein de type histologique à cellules claires ou à prédominance de cellules claires. Environ la moitié des patients (53%) avaient 3 organes atteints ou plus et la plupart des patients avaient, à l'inclusion, des métastases pulmonaires (74%) et/ou ganglionnaires (54%). Un pourcentage similaire de patients dans chaque groupe de traitement, avait subi préalablement une néphrectomie (89% dans le groupe VOTRIENT et 88 % dans le groupe placebo).

Dans la population globale, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 9,2 mois dans le groupe VOTRIENT versus 4,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5 mois (HR= 0,46 [0,34 – 0,62]).

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 21,1 mois sous VOTRIENT versus 18,7 mois sous placebo, NS.

Le pourcentage de réponse a été de 30% dans le groupe VOTRIENT et de 3% dans le groupe placebo, p <0,001.

¹ 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)

La durée médiane de réponse dans le groupe VOTRIENT a été de 58,7 semaines et le délai médian de réponse était de 11,9 semaines.

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

Tableau 1 : Résultats sur le critère principal dans les sous-groupes

	VOTRIENT	Placebo	HR (IC 95%)	Test unilatéral p
Survie sans progression				
Population en ITT médiane (mois) ^b	N=290 9,2	N=145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Naïfs de traitement médiane (mois) ^c	N=155 11,1	N=78 2,8	0,40 (0,27; 0,60)	<0,0000001
Prétraités par cytokine médiane (mois) ^c	N=135 7,4	N=67 4,2	0,54 (0,35; 0,84)	<0,001

^b Estimateur de Pike ajusté sur ECOG et traitement antérieur à l'inclusion

^c Estimateur de Pike non ajusté

Dans le sous-groupe des patients en première ligne de traitement la survie sans progression a été de 11,1 mois versus 2,8 mois soit un gain absolu de 8,3 mois en faveur de VOTRIENT. Dans le sous groupe des patients en échec aux cytokines, la survie sans progression a été de 7,4 mois versus 4,2 mois, soit un gain absolu de 3,2 mois en faveur de VOTRIENT.

Autres données :

En l'absence de comparaison directe, le dossier cite les résultats d'une comparaison indirecte réalisée par la firme versus les médicaments disponibles. A cet égard, la commission souligne que :

- le réseau concernant les comparaisons indirectes est très pauvre,
- l'hétérogénéité n'est pas véritablement évaluable,
- certaines quantités d'effet correspondent à des résultats issus d'analyses intermédiaires, donc potentiellement biaisées (sur-estimation de l'effet du traitement).

Au total, les résultats sont peu informatifs, avec des intervalles de confiance très larges, donc d'un niveau exploratoire, et finalement ne permettent pas de tirer de conclusions.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 15% dans le groupe VOTRIENT versus 6% dans le groupe placebo. Ces événements étaient principalement des anomalies fonctionnelles hépatiques (3,8%) et une diarrhée (2%).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 24% des patients du groupe VOTRIENT et 19% des patients du groupe placebo. La diarrhée a été l'événement indésirable grave le plus fréquent dans le groupe VOTRIENT (2,1%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de VOTRIENT (800 mg par jour) ont été évaluées dans une étude randomisée, en double-aveugle versus placebo chez des patients atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique. Le critère 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 2ème 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.

Les résultats suggérés par une comparaison indirecte ne permettent pas de tirer de conclusions fiables (intervalles de confiance très larges) sur l'apport thérapeutique de VOTRIENT dans le traitement du cancer du rein au stade avancé. Aussi, en l'absence de comparaison directe, une perte de chance ne peut être écartée vis-à-vis des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) déjà disponibles notamment sunitinib en première ligne et sorafenib en deuxième ligne.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour le VOTRIENT en l'absence de données versus comparateur actif. Le laboratoire devra soumettre en février 2012 les résultats de l'étude VEG108844 de non infériorité, comparant VOTRIENT au sunitinib dans le traitement de patients atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du rein est une affection grave qui engage le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Intérêt de santé publique attendu :

En France, le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré (environ 8 000 nouveaux cas en 2005). En termes de mortalité, il représente 2,5% de l'ensemble des décès par cancer². 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, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III versus placebo et en absence de données versus comparateur actif, il ne peut être attendu un impact supplémentaire du pazopanib en termes de réduction de la morbidité.

De plus, aucune amélioration de la survie globale n'a été observée.

Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude pivot.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique n'est pas assurée.

Il n'est pas attendu d'impact sur le système de santé.

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 cette indication.

Il s'agit d'un traitement de première intention ou de seconde intention après échec des cytokines.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

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.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet.

² 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 [Acces 02 11 2009].

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable à l'inscription 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.