

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KISPLYX (lenvatinib), inhibiteur de tyrosine kinase



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le cancer du rein avancé en association à l'évérolimus.

L'essentiel

- KISPLYX a l'AMM en association avec l'évérolimus dans le traitement des adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).
- La survie sans progression a été améliorée par rapport à l'évérolimus seul (gain absolu de 9,1 mois), avec une absence de bénéfice en survie globale.
- Le profil de tolérance de l'association lenvatinib/évérolimus est moins favorable que celui de l'évérolimus seul.
- KISPLYX en association à l'évérolimus, n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer du rein avancé, compte tenu notamment :
 - de la présence récente dans l'arsenal thérapeutique d'alternatives médicamenteuses (nivolumab et cabozantinib) ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport à l'évérolimus en 2^{ème} ligne et plus dans des études de phase III,
 - de l'absence de donnée sur l'utilisation de KISPLYX en association à l'évérolimus après échec du nivolumab et du cabozantinib.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du cancer du rein avancé est fonction du pronostic de la maladie. Trois groupes pronostiques ont été défini (favorable, intermédiaire ou mauvais) selon des critères cliniques et biologiques.
- Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont :
 - SUTENT (sunitinib)
 - l'association AVASTIN (bevacizumab)/interféron
 - VOTRIENT (pazopanib)Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en première ligne dans la prise en charge de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires.
Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est TORISEL (temsirolimus), inhibiteur de mTOR, et les inhibiteurs de tyrosine kinase sont une option.
- Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, OPDIVO (nivolumab) et CABOMETYX (cabozantinib) en monothérapie sont des options thérapeutiques préférentielles et peuvent être utilisés en séquence en 2^{ème} et 3^{ème} ligne. Le nivolumab et le cabozantinib ont démontré un bénéfice sur la survie globale par rapport à l'évérolimus après un traitement antérieure par anti-VEGF.
INLYTA (axitinib) a une AMM en seconde ligne après échec d'un traitement antérieur par cytokine ou par sunitinib, cependant après échec d'un anti-VEGF le nivolumab et le cabozantinib doivent être privilégiés.
NEXAVAR (sorafenib) a une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2).
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
KISPLYX n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer du rein avancé.

Données cliniques

- Une étude randomisée, en ouvert, a comparé l'association lenvatinib/évérolimus à l'évérolimus seul, chez 101 patients atteints d'un carcinome rénal à prédominance de cellules claires avancé (non résécable avancé ou métastatique) et ayant reçu un traitement antérieur par une thérapie ciblée anti-VEGF.
- L'association lenvatinib/évérolimus a démontré sa supériorité par rapport à l'évérolimus seul sur la survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal): 14,6 mois en médiane dans le groupe lenvatinib 18 mg/évérolimus 5 mg versus 5,5 mois en médiane dans le groupe évérolimus 10 mg, soit un gain absolu de 9,1 mois en faveur de l'association lenvatinib/évérolimus : HR=0,40 IC95% = [0,24 ; 0,68] p= 0,0005. Lors de l'analyse de la survie globale (critère de jugement secondaire sans analyse séquentielle hiérarchisée), aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence: HR=0,55 IC95 % = [0,30 ; 1,01].
- Le nombre d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (72,5% versus 54%) ainsi que le nombre d'arrêts de traitement pour événement indésirable (23,5% versus 12%) a été plus élevé dans le groupe lenvatinib/évérolimus que dans le groupe évérolimus. Chez les patients traités par l'association lenvatinib/évérolimus, la dose de lenvatinib a été diminuée chez 70,6% des patients.
- En raison de leur développement concomitant, on ne dispose pas d'étude comparative directe versus les comparateurs cliniquement pertinents que sont OPDIVO (nivolumab) et CABOMETYX (cabozantinib) qui ont démontré un gain en survie globale versus évérolimus dans des études de phase III.

Conditions particulières de prescription

- 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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KISPLYX est insuffisant.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 février 2018 (CT-15950)
disponible sur www.has-sante.fr

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

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