

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FOTIVDA (tivozanib), inhibiteur de protéine kinase



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement du cancer rénal métastatique

L'essentiel

- FOTIVDA a l'AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne chez des adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé.
- Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact en termes de morbi-mortalité du fait du profil des patients inclus (70% en première ligne) et du comparateur, non adapté en 1^{ère} ligne, choisi dans l'étude.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur la classification des facteurs pronostiques de la maladie en 3 groupes : favorable, intermédiaire ou mauvais. Cette classification prend en compte l'état général, le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée.
Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de 1^{ère} ligne sont le sunitinib, l'association bevacizumab/interféron et le pazopanib. Les cytokines en monothérapie demeurent une option de traitement possible en 1^{ère} 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 le temsirolimus, inhibiteur de mTOR.
- Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, le nivolumab et le cabozantinib sont les options thérapeutiques préférentielles. Cependant, en l'absence de donnée comparative, la place du tivozanib vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue. D'autres options peuvent être préconisées en 2^{ème} ligne : l'évérolimus et l'axitinib. Le sorafénib dispose d'une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2).

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

FOTIVDA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome à cellules rénales avancé.

Données cliniques

- Une étude ouverte, randomisée (1 :1), a comparé le tivozanib (FOTIVDA 1, 34 mg, 1 fois par jour pendant 3 semaines suivies de 1 semaine sans traitement) au sorafénib (NEXAVAR, 400 mg 2 fois par jour) chez 517 patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires récidivant ou métastatique, naïfs de traitement ou ayant reçu un traitement systémique antérieur par cytokine.
- L'analyse finale de la survie sans progression (critère de jugement principal) a été réalisée après l'observation de 321 événements dans la population globale de l'étude (patients naïfs ou prétraités). D'après l'examen radiologique indépendant en aveugle, la médiane de survie sans progression a été de 11,9 mois dans le groupe tivozanib versus 9,1 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain absolu de 2,8 mois en faveur du tivozanib (HR = 0,797 ; IC 95 % [0,639 à 0,993] ; p=0,042).
- Un croisement des courbes de survie sans progression est noté au 5^e mois.
- La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 28,2 mois (IC 95 % 22,5, 33,0) dans le groupe tivozanib et de 30,8 mois (IC 95 % 28,4, 33,3) dans le groupe sorafénib (HR = 1,147, p = 0,276).

- Le choix du comparateur sorafénib dans cette étude n'est pas adapté pour les raisons suivantes :
 - la population incluse est hétérogène avec une majorité (70%) de patients en 1^{ère} ligne de traitement alors que l'indication AMM du comparateur, le sorafénib, est limitée au traitement de 2^{ème} ligne,
 - les recommandations, notamment européennes, préconisent (avec le grade de confiance le plus élevé) en traitement de 1^{ère} ligne trois médicaments qui disposent d'une AMM en 1^{ère} ligne : le sunitinib, le bevacizumab en association à l'interféron et le pazopanib,
 - à la date de la réalisation de cette étude, deux des trois médicaments cités ci-dessus disposaient déjà d'une AMM : sunitinib et bevacizumab.
- Par ailleurs, dans le sous-groupe des patients en deuxième ligne, la supériorité du tivozanib sur le critère de jugement principal, la survie sans progression, n'a pas été démontrée. Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 14,7% dans le groupe tivozanib et de 13,2% dans le groupe sorafénib. Les événements indésirables les plus fréquents sous tivozanib en comparaison au sorafénib ont été une hypertension (44,8% versus 35,4%), une dysphonie (21,2% versus 4,7%). A l'inverse, les événements indésirables plus fréquemment observés sous sorafénib ont été un syndrome main-pied (54,1% versus 13,9%), une diarrhée (33,1% versus 24,3%) et une alopecie (21% versus 2,3%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par FOTIVDA 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 7 novembre 2018 (CT-16876) 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.