

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LENVIMA (lenvatinib), inhibiteur de protéine kinase

Intérêt clinique insuffisant en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur

L'essentiel

- ▶ LENVIMA a l'AMM en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.
- ▶ La non-infériorité du lenvatinib a été démontré par rapport au sorafénib en termes de survie globale, mais pas sa supériorité. La transposabilité des résultats de cette étude aux patients français n'est pas assurée. La fréquence dans le groupe lenvatinib est plus élevée que dans le groupe sorafénib concernant les événements indésirables graves, les événements indésirables de grade ≥ 3 et les décès. On ne peut pas identifier les patients qui ne pourraient pas recevoir sorafénib mais seraient éligibles à lenvatinib. En conséquence, LENVIMA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du CHC avancé ou non résécable chez les adultes qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.

Indications préexistante*

LENVIMA au aussi l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du CHC dépend du stade de la maladie et de l'état général des patients. Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC A), les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence.
- Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement curatif (stades intermédiaire et avancé), un traitement systémique peut être proposé avec comme objectif d'augmenter la survie des patients. Ainsi, au stade multinodulaire (stade BCLC B), la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) est généralement recommandée. En cas d'inéligibilité à la TACE ou en présence d'un envahissement vasculaire et/ou d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C), chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-2) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par sorafénib est préconisé. Les recommandations situent le lenvatinib comme une alternative au sorafénib en première ligne sans identifier la population qui pourrait bénéficier de ce traitement (c'est-à-dire sans perte de chance à ne pas être traité par sorafénib ou en cas d'inéligibilité ou de contre-indication à l'utilisation du sorafénib). Les recommandations de l'ESMO et de l'EASL précisent que le lenvatinib ne doit être utilisé en première ligne que chez les patients sans envahissement des voies biliaires, du tronc portal ou de $> 50\%$ du volume du foie (conformément aux critères de sélection de l'étude).
- Chez les patients avec une maladie très avancée (BCLC D), seuls les soins de supports à visée palliative ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés. Lorsque le cancer différencié de la thyroïde est réfractaire à l'iode radioactif, la prise en charge 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 et évolutives de taille supérieure et qui ne correspondent pas aux indications des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, ablathermie...) relèvent d'un traitement par inhibiteur multikinase.Parmi les traitements disponibles, NEXAVAR (sorafénib) est 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

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

radioactif, chez des patients sélectionnés selon différents critères dont la taille des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

■ Prenant en compte :

- la démonstration de la non-infériorité (sans démonstration de la supériorité) et des limites méthodologiques de cette démonstration
- la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie-Pacifique en majorité dont la répartition des étiologies de l'hépatocarcinome ne correspond pas à l'épidémiologie française),
- le profil de tolérance dégradé de lenvatinib par rapport à sorafénib (une fréquence supérieure d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et de décès dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib),
- l'impossibilité d'identifier les patients qui ne pourraient pas recevoir sorafénib mais seraient éligibles à lenvatinib considérant notamment que les deux médicaments appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique, la Commission considère qu'une perte de chance pour le patient de recevoir LENVIMA ne peut être exclue et que l'utilisation du sorafénib doit donc être privilégiée.

■ Par conséquent, LENVIMA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du CHC avancé ou non résécable chez les patients adultes qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.

Données cliniques

- Une étude de non-infériorité de phase III (REFLECT-104), en ouvert, a comparé le lenvatinib au sorafénib chez 954 patients atteints d'un CHC, avec une fonction hépatique non altérée (Child Pugh A) et un état général préservé (ECOG 0-1).
- A la date de l'analyse principale (13/11/2013), après un suivi médian de 27,7 mois dans le groupe lenvatinib et de 27,2 mois dans le groupe sorafénib, la non-infériorité du lenvatinib a été démontrée par rapport au groupe sorafénib sur la survie globale (critère de jugement principal). En effet, la médiane de survie globale (SG) a été de 13,6 mois dans le groupe lenvatinib versus 12,3 mois dans le groupe sorafénib (HR = 0,92 ; IC95% [0,79 ; 1,06] ; limite de non-infériorité prédéfinie = 1,08). Il est à souligner qu'en cas de progression les patients du groupe lenvatinib étaient autorisés à recevoir du sorafénib alors que les patients du groupe sorafénib n'étaient pas autorisés à recevoir du lenvatinib puisque celui-ci n'est pas indiqué en traitement de 2ème ligne de l'hépatocarcinome. Ainsi, parmi les patients ayant reçu un traitement post progression, dans le groupe lenvatinib, 77,6 % ont reçu du sorafénib et 9,6 % un médicament en essai clinique alors que dans le groupe sorafénib, 30,4 % ont été traités par sorafénib et 24,5 % ont participé à un essai clinique. Enfin, la supériorité de lenvatinib versus sorafénib sur la survie globale a été testée mais n'a pas été démontrée.
- Le lenvatinib a démontré sa supériorité par rapport au sorafénib sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants : survie sans progression (7,4 mois vs 3,7 mois ; Δ = 3,7 mois ; HR = 0,66 ; IC95% [0,57 ; 0,77] ; $p < 0,00001$), temps jusqu'à progression (8,9 mois vs 3,7 mois ; Δ = 5,2 mois ; HR = 0,63 ; IC95% [0,53 ; 0,73] ; $p < 0,00001$) et taux de réponse objective (24,1 % vs 9,2 % ; Δ = 14,8 % ; OR = 3,08 ; IC95% [2,12 ; 4,48] ; $p < 0,00001$).
- Les données de tolérance issues de l'étude REFLECT-304 ont confirmé le profil de tolérance du lenvatinib observé dans le traitement du carcinome thyroïdien différencié. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe lenvatinib ont été des hypertension, des diarrhées, diminutions de l'appétit, pertes de poids, protéinuries, syndrome main-pied et dysphonies. Les taux d'événements indésirables de grade > 3 (75,0 % vs 66,5 %), d'EIG (43,1 % vs. 30,3 %) et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (19,7 % vs 14,5 %) semblent plus élevés avec lenvatinib qu'avec sorafénib.
- Au total, l'étude REFLECT-304 a démontré la non-infériorité en termes de survie globale (critère de jugement principal) du lenvatinib par rapport au sorafénib, sans démonstration de supériorité, chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, en bon état général (ECOG 0-1), dont la fonction hépatique est préservée (stade Child-Pugh A) et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.
- Cependant, la Commission souligne que la portée des résultats est fortement limitée par :
 - la réalisation de l'étude en ouvert, alors qu'une étude en double-aveugle était possible, induisant possiblement un biais de mesure concernant la survie globale et les critères secondaires hiérarchisés de réponse au traitement,
 - l'absence de données robustes en termes de qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude et de l'absence d'objectif prédéfini;
 - le cross over partiel à savoir la possibilité pour les patients du groupe lenvatinib de recevoir un traitement par sorafénib après progression, alors que les patients du groupe sorafénib n'étaient pas autorisés à recevoir du lenvatinib, ce qui a pu favoriser le groupe lenvatinib pour la survie globale,
 - la transposabilité des résultats à la population française non assurée considérant l'absence de preuve histologique du CHC requise avec plus de 40 % des patients sans biopsie réalisée et 22 % de type histologique inconnu, et les caractéristiques des patients qui ne reflètent pas l'épidémiologie française alors que l'étiologie semble influencer sur le pronostic et la réponse aux traitements.

- Le profil de tolérance connu du lenvatinib est quant à lui marqué par un plus grand nombre d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et de décès liés au traitement par rapport au sorafénib, notamment des hépatotoxicités, des hypertensions ainsi qu'une perte de l'appétit et de poids.

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 LENVIMA est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM .



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 octobre 2019 (CT-17321)
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.