

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
23 septembre 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 3 juin 2015
a fait l'objet d'une audition le 23 septembre 2015*

VOTRIENT 200 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 491 313 4)

VOTRIENT 400 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 491 315 7)

B/60 (CIP : 491 316 3)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	pazopanib
Code ATC (2014)	L01XE (Inhibiteurs de protéines kinases)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Votrient est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) »

SMR	Important dans le traitement de 1 ^{ère} ligne du cancer du rein avancé.
ASMR	Non concernée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14 juin 2010 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.

Classification ATC	2014 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XE : Inhibiteurs de protéines kinases L01XE11 : Pazopanib
--------------------	---

02 CONTEXTE

En juin 2010, VOTRIENT (pazopanib) a obtenu une AMM centralisée conditionnelle en l'absence de données versus comparateur actif dans le traitement du cancer rein au stade avancé (première et seconde ligne). La Commission de la transparence avait estimé qu'en l'état du dossier au 2 février 2011, le service médical rendu par pazopanib était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement du cancer du rein au stade avancé.

A la demande de l'EMA, le laboratoire s'était engagé à soumettre en février 2012 les résultats d'une étude de non infériorité (VEG108844), comparant VOTRIENT à SUTENT (sunitinib) dans le traitement de patients atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique.

Cette étude avait été soumise à l'appui d'une nouvelle demande d'inscription. Dans son avis du 26 juin 2013, la Commission avait conclu à un SMR faible : « Compte tenu du niveau de démonstration de l'efficacité de VOTRIENT dans le traitement en première ligne du cancer du rein au stade métastatique, la Commission considère que son service médical rendu est faible » et à une absence d'ASMR dans le traitement de première ligne du cancer du rein au stade avancé.

Le laboratoire sollicite aujourd'hui une réévaluation du SMR initialement qualifié comme faible à un SMR important dans l'indication cancer du rein au stade avancé **en première ligne** de traitement. L'indication en seconde ligne du cancer du rein (SMR insuffisant) n'est pas concernée par cette réévaluation.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC)**

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

Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)¹

Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement

¹ Se reporter à l'avis de la Commission de la transparence du 9 janvier 2013 pour cette indication
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis Post Audition

traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les cancers du rein représentent 2 à 3% des cancers de l'adulte². Sur le plan histologique, il s'agit dans 70 à 75% de tumeurs à cellules claires. Depuis l'avènement des thérapies ciblées, la médiane de survie du cancer du rein métastatique est estimée à 40 mois³.

L'objectif d'un traitement du cancer du rein au stade avancé est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement du cancer du rein au stade avancé est fonction des critères pronostiques définis par la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)⁴ qui prend en compte l'état général (index de Karnofsky), le délai entre le diagnostic initial et le traitement de première ligne, le taux de LDH et d'hémoglobine et la calcémie corrigée.

Jusqu'en 2006, les possibilités thérapeutiques étaient essentiellement représentées par l'immunothérapie (interleukine-2 et interféron alpha).

► Traitements de première ligne

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont : sunitinib (SUTENT) utilisé chez environ 2/3 des patients ou l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron alfa (ROFERON-A).

Chez des patients en situation de bon pronostic tels que les patients ayant un site métastatique et un indice de Karnofsky > 80%, les alternatives sont les cytokines [aldesleukine (PROLEUKIN) ou interféron alfa (ROFERON-A)]^{5,6}.

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

► Traitements de deuxième ligne

En cas d'échec des cytokines [aldesleukine (PROLEUKIN) ou interféron alfa (ROFERON-A)], des inhibiteurs de tyrosine kinase sont proposés : le sorafénib (NEXAVAR), l'axitinib (INLYTA) ou le sunitinib (SUTENT).

En cas d'échec des TKI-VEGFR (sunitinib, sorafénib et bévaccizumab), l'évérolimus (AFINITOR), un inhibiteur sélectif de mTOR, constitue un traitement de deuxième ou troisième ligne. L'axitinib

² Rini B, Campbell S, Escudier B. Renal cell carcinoma. Lancet 2009; 373:1119–32

³ Thuret R et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie. 2011 ; 21 : 233–44

⁴ Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20:289-96

⁵ Méjean A et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie 2004 ; 14 : 997-1035

⁶ Pouessel D, Culine S. Targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma: the light at the end of the tunnel. Exp Rev Anticancer Ther 2006 ; 6 : 1761-7

(INLYTA) représente une option thérapeutique de deuxième ligne de traitement du cancer du rein avancé après échec du sunitinib.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► En première ligne de traitement du cancer du rein avancé :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteurs de tyrosine						
SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>	oui	cancers du rein avancés et/ou métastatiques	23/05/2007	important	II par rapport à l'interféron en termes d'efficacité	oui
TORISEL (temsirolimus) <i>Pfizer</i>	oui	carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique du MSKCC	06/02/2008	important	II par rapport à l'interféron alpha (ROFERON-A)	oui
Anticorps monoclonal + cytokine						
AVASTIN (bêvacizumab) <i>Roche</i> + ROFERON A Interféron alfa- 2a <i>Roche</i>	non	en association à l'interféron alfa-2a, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique	3/09/2008 : inscription de l'association AVASTIN (bêvacizumab) + interféron	important	IV par rapport à l'interféron alfa seul, en termes d'efficacité	oui
			18/07/2012 (renouvellement d'inscription de ROFERON-A)	important dans des indications ciblées	Non disponible	oui
Cytokine						
PROLEUKIN (aldesleukine) <i>Novartis Pharma</i>	non	adénocarcinome rénal métastatique	29/10/2014	faible	V dans la prise en charge actuelle	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents à l'exception :

- de TORISEL dont l'indication est restreinte aux patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique
- des cytokines du fait de leur place restreinte dans la stratégie thérapeutique (patients de faible risque pronostique)

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
UK	Oui	Population AMM
20 pays de l'UE dont Allemagne, Irlande suède, Finlande, Belgique, Pays-Bas, Norvège	Oui	Population AMM

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	Avis de la CT du 2 février 2011 concernant la demande d'inscription Sécurité Sociale et collectivités
Indication	« Votrient est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. »
SMR	Insuffisant (Cf. chapitre Contexte)
ASMR	Non applicable
Etudes demandées	Non applicable

Date de l'avis	Avis de la CT du 26 juin 2013 concernant la demande d'inscription Sécurité Sociale et collectivités
Indication	« Votrient est indiqué en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. »
SMR	<u>En première ligne du cancer du rein :</u> Compte tenu du niveau de démonstration de l'efficacité de VOTRIENT dans le traitement en première ligne du cancer du rein au stade métastatique, la Commission considère que son service médical rendu est <u>faible</u>. <u>En seconde ligne du cancer du rein :</u> En l'absence de nouvelle donnée sur l'efficacité de VOTRIENT dans le traitement en deuxième ligne du cancer du rein au stade avancé, la Commission considère que le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	ASMR V
Etudes demandées	Aucune

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- les résultats actualisés de la survie globale de l'étude de non-infériorité COMPARZ (VEG108844) déjà évaluée par la Commission en juin 2013 ;
- une analyse de la qualité de vie réalisée en post-hoc sur des données des patients de l'étude COMPARZ. S'agissant d'une démarche exploratoire, elle ne sera pas retenue ;
- des données issues d'un registre iOMEDICO en Allemagne.

09.1 Efficacité

AI Rappel des données déjà examinées par la Commission dans son avis du 26 juin 2013

► En première ligne du cancer du rein au stade avancé

« A l'appui de sa nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude ouverte (COMPARZ, VEG108844) randomisée dont l'objectif principal était d'établir la non infériorité du pazopanib par rapport au sunitinib chez des patients non prétraités atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique.

Un total de 1 110 patients a été randomisé (557 dans le groupe pazopanib et 553 dans le groupe sunitinib) ; l'âge médian des patients était de 61 ans.

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 quelle qu'en soit la cause.

Lors de l'analyse principale (en ITT), le hazard ratio (HR) du critère principal a été de 1,0466 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,22 donc inférieur à la limite de 1,25 prévue au protocole.

Cependant, il n'y a pas eu d'analyse en per protocole et ce résultat n'a pas été conforté par l'analyse de sensibilité réalisée dans la population per protocole (pazopanib, n=501 ; sunitinib, n=494) qui a montré un HR pour la médiane de survie sans progression de 1,069 [0,910 ; 1,255]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance (1,255) a dépassé le seuil fixé.

La survie globale et le pourcentage de réponse globale n'ont pas différé entre les deux groupes.

Les scores d'évaluation de la qualité de vie ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur une différence entre les deux traitements. En effet, leurs résultats sont hétérogènes selon l'échelle utilisée : absence de différence sur une échelle [FACIT-F] et des différences sur deux échelles FKSI-19 et CTSQ « Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire » mais avec des valeurs en dessous du seuil de pertinence clinique) et ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur une différence entre les deux traitements.

Le profil de tolérance a différé entre les deux groupes avec notamment une incidence plus élevée d'atteinte fonctionnelle hépatique (ALAT) dans le groupe pazopanib et de syndrome mains-pieds dans le groupe sunitinib.

Une autre étude randomisée en cross-over et double aveugle pazopanib versus sunitinib (PISCES) avait pour objectif principal d'évaluer la préférence de 169 patients. Elle a montré une préférence plus fréquente pour pazopanib que pour sunitinib (70% versus 22%) mais ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du pazopanib versus sunitinib.

La Commission souligne les points suivants :

- le résultat de la non infériorité du pazopanib versus sunitinib est l'objet d'un doute sérieux. En effet, le résultat établi en ITT qui majore les chances de conclure à la non infériorité, n'a pas été conforté par l'analyse de sensibilité réalisée en per protocole. L'absence de confirmation dans la population per protocole ne permet pas d'affirmer avec certitude à une absence de non infériorité mais il existe un doute légitime.

- la signification clinique de la borne de non-infériorité définie au protocole correspond à une perte d'efficacité consentie de 2,2 mois en médiane de survie sans progression, ce qui est trop important pour le patient ;
- la perte d'efficacité consentie dans cette étude n'est pas contrebalancée par un gain, en particulier en termes de tolérance ;
- l'étude PISCES dont l'objectif principal était l'évaluation de la préférence du patient pour un traitement par pazopanib versus sunitinib, du fait de sa méthodologie et de son objectif, ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du pazopanib par rapport au sunitinib. »

B/ Nouvelles données en première ligne de traitement

Aucune nouvelle étude n'a été déposée.

Le laboratoire a déposé des données de suivi de l'étude de pivot COMPARZ de non infériorité avec une analyse de la survie globale, qui était un critère secondaire de l'étude.

Le protocole de l'étude prévoyait une analyse finale de la survie globale dans la population en ITT lorsque 650 patients seraient décédés ou 2 ans après l'inclusion du dernier patient.

Comme lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes.

En date du 30 septembre 2013, un total de 669 (60%) patients étaient décédés; 334 (60%) dans le groupe pazopanib et 335 (61%) dans le groupe sunitinib.

Les résultats ont montré une survie globale similaire dans les 2 groupes de traitement avec un risque instantané (HR) de décès avec pazopanib versus sunitinib de 0,915 (IC_{95%} : 0,786-1,065 ; p=0,245). La survie médiane était de 28,3 mois dans le groupe pazopanib (IC_{95%} : 26,0-35,5) et 29,1 mois dans le groupe sunitinib (IC_{95%} : 25,4-33,1).

Après progression, un nombre comparable de patients, 354 (64%) dans le groupe pazopanib et 342 (62%) dans le groupe sunitinib, ont reçu un traitement anticancéreux dont 306 (55%) dans le groupe pazopanib et 299 (54%) dans le groupe sunitinib par un anti-VEGF ou un inhibiteur de mTor. Les traitements les plus fréquents dans les deux groupes étaient notamment sorafénib, axitinib, sunitinib et bevacizumab ainsi que la permutation du traitement de chacun des deux groupes.

A la fin de l'étude, 34 patients (6%) dans le groupe pazopanib et 23 patients (4%) dans le groupe sunitinib poursuivaient encore leur traitement de première ligne par pazopanib ou sunitinib.

Autre donnée :

Un registre intitulé « iOMedico » prospectif, ouvert, longitudinal et multicentrique de patients pris en charge pour un RCC métastatique a été mis en place par le laboratoire en Allemagne en décembre 2007. Ce registre s'est appuyé sur le recueil prospectif de données chez les patients d'un réseau de 270 oncologues et onco-urologues sur 113 sites investigateurs. L'objectif était de pouvoir recruter un échantillon représentatif de près de 3% des patients diagnostiqués avec un cancer du rein métastatique, chaque année en Allemagne.

L'analyse effectuée a retenu 349 patients pour le groupe sunitinib et 74 patients pour le groupe pazopanib parmi 1 067 patients inclus.

Le traitement de première ligne avait débuté entre décembre 2007 et novembre 2013 pour le groupe sunitinib et pour les patients du groupe pazopanib entre juillet 2010 et novembre 2013 conduisant à des durées de suivi hétérogènes.

Compte tenu des limites méthodologiques de cette démarche notamment l'objectif avancé, l'hétérogénéité des périodes d'inclusion et des durées de suivi avec deux groupes non comparables en effectif, ces données ne permettent pas de tirer une quelconque conclusion sur l'efficacité ou la tolérance du pazopanib dans cette indication.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données de tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude de non infériorité versus sunitinib ont montré les points suivants :

- les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 24% dans le groupe pazopanib versus 19% dans le groupe sunitinib. Ces événements ont été principalement des anomalies fonctionnelles hépatiques (6%) dans le groupe pazopanib et une cytopénie (3%) dans le groupe sunitinib.
- les événements indésirables les plus fréquents (> 40% dans les deux groupes de traitement) ont été une diarrhée, une fatigue, des nausées, une hypertension artérielle ainsi que dans le groupe sunitinib uniquement une érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains-pieds). De ces événements indésirables, la fatigue (63% versus 55%) et le syndrome mains-pieds (50% versus 29%) ont été plus fréquents dans le groupe sunitinib que dans le groupe pazopanib. L'incidence de la diarrhée (63% versus 57%) et l'hypertension (46% versus 41%) a été plus élevée dans le groupe pazopanib que dans le groupe sunitinib.

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

Le plan de gestion des risques a été modifié afin d'inclure de nouveaux risques identifiés et potentiels. Les nouveaux risques identifiés importants sont les infections avec et sans neutropénie, les pancréatites, la microangiopathie thrombotique et le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, à l'identique de SUTENT.

Le nouveau risque potentiel important est : association à d'autres thérapies systémiques anticancéreuses.

Le plan de gestion des risques prévoit de poursuivre le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels à travers le plan de pharmacovigilance (pharmacovigilance de routine, analyse des études en cours et à venir) et les activités de minimisation des risques.

Le tableau 14 ci-dessous synthétise pour chaque risque les différentes actions mises en place dans le cadre du PGR Européen.

Tableau 1: Synthèse du PGR du pazopanib

Risques		Actions mises en place
Risques importants identifiés	Anomalies fonctionnelles hépatiques	RCP 4.4, 4.8 et notice/PGR PPV* : Surveillance de l'incidence des anomalies de la fonction hépatique, des événements ischémiques cardiaques et AVC, via des bases de données épidémiologiques
	Arythmies cardiaques et Ischémies cardiaques	
	Accidents ischémiques cérébraux	
	Hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales, cérébrales	RCP 4.4, 4.8 et notice PGR PPV : Questionnaire de suivi ciblé pour le recueil des dysfonctionnements cardiaques
	Fistules et perforations gastro-intestinales	
	Anomalies de la fonction cardiaque	
	Hypertension artérielle	
	Hypothyroïdie	
	Protéinurie	
	Infection sans neutropénie	
	Pancréatite	
	Microangiopathie thrombotique	
	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	
	Évènements thromboemboliques	
	Diarrhées, fatigue et asthénie	RCP 4.8 et notice
	Hypoglycémie	

Risques		Actions mises en place
	Pneumothorax	
	Thrombopénie, leucopénie et neutropénie	
	Retard de cicatrisation	RCP 4.4 et notice
	Interaction avec des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP	RCP 4.5 et notice
	Utilisation concomitante avec la simvastatine	
	Utilisation concomitante avec des substrats UGT1A1	RCP 4.4 et notice
Risques potentiels importants	Interactions : inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4, substrats de la Pgp et BCRP, inhibition de OATP1B1	RCP 4.2, 4.4, 4.5, 5.2 et notice / PGR PPV : Etude en cours avec l'ésoméprazole (étude 113971)
	Interactions avec les substrats du CYP P450	RCP 4.5 et notice
	Effets de l'alimentation	RCP 4.2, 4.5 et notice
	Effets sur la reproduction	RCP 4.4, 4.6, 5.3 et notice RCP 4.4
	Association à d'autres thérapies systémiques anticancéreuses	
	Carcinogénicité	RCP 5.3 /PGR PPV : Etude de Carcinogénicité à 2 ans à réaliser
	Utilisation hors AMM	RCP 4.1, 4.2 et notice
Informations manquantes	Utilisation pédiatrique hors AMM	RCP 4.2, 5.3 et notice / PGR PPV : Plan d'investigation pédiatrique dans les sarcomes des tissus mous déposé, étude NCI dans les tumeurs solides réfractaires de l'enfant
	Utilisation chez des patients présentant des anomalies hépatiques sévères ou une insuffisance rénale sévère	RCP 4.2, 4.3, 4.4, 5.2 et notice

*PPV : plan de pharmacovigilance

Depuis le précédent avis de la Commission, des rubriques du RCP ont été modifiées (rectificatif du 15/01/2015) :

- rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales précautions d'emploi » : pour mentionner dans le paragraphe portant sur les effets hépatiques : « Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent être plus à risque de présenter une augmentation légère (>3 X LSN) à sévère (>8 X LSN) des ALAT ».
- rubrique 4.8 « Effets indésirables » pour actualiser les fréquences des effets indésirables liés au traitement rapportés dans les essais dans le cancer du rein avancé (n = 1149) ou depuis la mise sur le marché : douleur dorsale (peu fréquent au lieu de fréquent), protéinurie (très fréquent au lieu de fréquent), microangiopathie (peu fréquent au lieu de rare) et pour ajouter trois effets indésirables : décollement de la rétine et déchirure rétinienne (peu fréquent) et hypoalbuminémie au lieu de hyperalbuminémie (très fréquent).

Il est mentionné que « La neutropénie, la thrombocytopénie et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) ont été observés plus fréquemment chez les patients originaires de l'est de l'Asie ».

09.3 Résumé & discussion

Dans son avis du 26 juin 2013, la Commission avait évalué les résultats d'une étude ouverte (COMPARZ, VEG108844) randomisée dont l'objectif principal était d'établir la non infériorité du pazopanib par rapport au sunitinib chez des patients non prétraités atteints d'un cancer du rein localement avancé ou métastatique.

Un total de 1 110 patients a été randomisé (557 dans le groupe pazopanib et 553 dans le groupe sunitinib) ; l'âge médian des patients était de 61 ans.

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 quelle qu'en soit la cause.

Lors de l'analyse principale (en ITT), le hazard ratio (HR) du critère principal a été de 1,0466 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,22 donc inférieur à la limite de 1,25 prévue au protocole.

Cependant, il n'y a pas eu d'analyse en per protocole et ce résultat n'a pas été conforté par l'analyse de sensibilité réalisée dans la population per protocole (pazopanib, n=501 ; sunitinib, n=494) qui a montré un HR pour la médiane de survie sans progression de 1,069 [0,910 ; 1,255]. La borne supérieure de l'intervalle de confiance (1,255) ayant été supérieure au seuil fixé.

La survie globale et le pourcentage de réponse globale n'ont pas différencié les deux groupes.

Les scores d'évaluation de la qualité de vie ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur une différence entre les deux traitements. En effet, leurs résultats sont hétérogènes selon l'échelle utilisée : absence de différence sur une échelle [FACIT-F] et des différences sur deux échelles FKSI-19 et CTSQ « Cancer Treatment Satisfaction Questionnaire » mais avec des valeurs en dessous du seuil de pertinence clinique) et ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur une différence entre les deux traitements.

Le profil de tolérance a différencié les deux groupes avec notamment une incidence plus élevée d'atteinte fonctionnelle hépatique (ALAT) dans le groupe pazopanib et de syndrome mains-pieds dans le groupe sunitinib.

La Commission avait conclu à un SMR faible et une absence d'ASMR pour VOTRIENT (pazopanib) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne.

Le dossier actuel de demande de réévaluation du SMR de VOTRIENT en première ligne s'appuie sur des données de suivi de l'étude pivot COMPARZ de non infériorité avec une analyse de la survie globale, qui était un critère secondaire de l'étude.

Le protocole de l'étude prévoyait une analyse finale de la survie globale dans la population en ITT lorsque 650 patients seraient décédés ou 2 ans après l'inclusion du dernier patient.

Comme lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale n'a pas différencié les deux groupes. Les résultats ont montré une survie globale similaire dans les 2 groupes de traitement avec un risque instantané (HR) de décès avec pazopanib versus sunitinib de 0,915 (IC95% : 0,786-1,065 ; p=0,245). La survie globale médiane était de 28,3 mois dans le groupe pazopanib (IC95% : 26,0-35,5) et 29,1 mois dans le groupe sunitinib (IC95% : 25,4-33,1).

La surveillance des données de tolérance de pazopanib issues des données après commercialisation ont conduit à une mise à jour du RCP en y incluant les effets indésirables suivants : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRESyndrome), microangiopathie thrombotique, pancréatite, infection avec ou sans neutropénie. Par ailleurs, la surveillance de la fonction hépatique initialement mise en place a été renforcée.

L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la pathologie selon la classification du MSKCC⁸, établie à l'ère de l'immunothérapie mais qui reste encore la référence. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques. En première ligne de traitement au stade localement avancé ou métastatique de la maladie le sunitinib (SUTENT) ou l'association bevacizumab (AVASTIN) et Interféron α sont les traitements recommandés pour les patients ayant un pronostic bon ou intermédiaire. Le temsirolimus (TORISEL) est réservé dans les recommandations aux patients ayant un mauvais pronostic. VOTRIENT représente un traitement de première intention du cancer du rein au stade avancé.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► En première ligne des cancers du rein avancé

- Le cancer du rein est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirable est important.

► Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer du rein est estimée à environ 11 000 nouveaux cas par an (projections InVs 2010⁹). En 2005, il était la 12^{ème} cause de décès par cancer et représentait 2,5% de l'ensemble des décès par cancer¹⁰. Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré. 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 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats disponibles de l'étude de non-infériorité de phase III versus sunitinib, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du pazopanib en termes de réduction de la morbi-mortalité par rapport sunitinib d'autant que des incertitudes persistent sur la démonstration de la non infériorité en raison de la discordance des résultats sur la survie sans progression (critère principal) entre l'analyse en ITT (non-infériorité démontrée) et l'analyse de sensibilité en PP (non-infériorité non démontrée). Comme lors de l'analyse principale, les données actualisées ont montré que la médiane de survie globale (critère secondaire) n'a pas différé entre les deux groupes.

⁷ Escudier B, Eisen T, Porta C, J. J. Patard J J, Khoo V, Algaba F, Mulders P & Kataja V. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012;23 (Supplement 7): v65–v71.

⁸ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

⁹ Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès 22 01 2012].

¹⁰ Belot A et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Epidemiol Sante Publique. 2008;56: 159-75.

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm [Accès 22 01 2012].

Par ailleurs, les différences constatées sur la qualité de vie dans cette étude entre les patients traités par pazopanib et ceux traités par sunitinib ne sont pas cliniquement pertinentes quels que soit les questionnaires considérés (inférieures à la différence minimale cliniquement pertinente établie). Aussi, aucun impact n'est attendu sur la qualité de vie.
La transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique est acceptable.
Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.
La spécialité VOTRIENT n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que VOTRIENT apporte un service médical rendu important dans le traitement de première ligne du cancer du rein au stade avancé.

▮ **En deuxième ligne de traitement, chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie**
Non concernée par cette réévaluation

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Non concernée par cette réévaluation.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de première ligne du cancer du rein au stade avancé.

▮ **Taux de remboursement proposé : 100%**

▮ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, les posologies et la durée de traitement.