



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 février 2018

Date d'examen par la Commission : 7 février 2018

lenvatinib

KISPLYX 4 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 300 749 5 4)

KISPLYX 10 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 300 749 6 1)

Laboratoire Eisai SAS

Code ATC	L01XE29 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« KISPLYX est indiqué en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (vascular endothelial growth factor - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	La Commission considère que le service médical rendu par KISPLYX est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF. »
ASMR	Sans objet.
ISP	Pas d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que 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 : - de la démonstration de la supériorité de cette association par rapport à l'évérolimus sur la survie sans progression (gain absolu de 9,1 mois) en deuxième ligne et plus après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF dans une étude de phase II, - de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à l'évérolimus, - de la survenue nettement plus fréquente d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (72,5% versus 54%) et d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,5% versus 12%) avec l'association lenvatinib/évérilimus par rapport à l'évérolimus, - de l'absence de donnée de qualité de vie recueillie dans cette étude, - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	25/08/2016 (procédure centralisée) PGR européen
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 Engagements dans le cadre de l'AMM : réalisation d'une étude pour évaluer l'efficacité et la tolérance de KISPLYX en association avec l'évérolimus à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée par le RCP de KISPLYX (étude 218).
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE29 lenvatinib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale en association avec l'évérolimus pour le traitement des patients adultes atteints du cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

Le lenvatinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du VEGF VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) et VEGFR3 (FLT4), en plus d'autres RTK liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF) FGFR1, 2, 3 et 4, le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) PDGFR α et les récepteurs KIT et RET.

L'évérolimus (AFINITOR) est un inhibiteur sélectif de mTOR (mammalian target of rapamycin). AFINITOR dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. L'association du lenvatinib et de l'évérolimus a montré une augmentation de l'activité angiogénique et antitumorale dans des modèles non cliniques.

Il est souligné que le lenvatinib est également commercialisé sous le nom de spécialité LENVIMA, dans les mêmes présentations (gélules de 4 et 10 mg), pour le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif. Cette indication a déjà été évaluée par la Commission (cf. avis de la CT du 02/12/2015).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« KISPLYX est indiqué en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-

VEGF (vascular endothelial growth factor - facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par KISPLYX doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 18 mg (une gélule de 10 mg et deux gélules de 4 mg) en une prise par jour, en association avec 5 mg d'évérolimus une fois par jour.

Les doses quotidiennes de lenvatinib et, si nécessaire, d'évérolimus, doivent être modifiées conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités.

En cas d'oubli d'une dose et si celle-ci ne peut pas être prise dans les 12 heures, cette dose doit être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. »

05 BESOIN MEDICAL

En France, l'incidence du cancer du rein a été estimée à 14 150 cas en 2017 (avec 4 670 décès), dont près de 70% chez l'homme¹. L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans.

La forme la plus fréquente est le carcinome à cellules rénales, dont la forme histologique la plus fréquente est le carcinome du rein à cellules claire (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas)².

Depuis l'avènement des thérapies dites ciblées anti-VEGF (notamment sunitinib, sorafenib, bévacizumab, temsirolimus et pazopanib), 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 (non résécable avancé ou métastatique) 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) 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. Selon ces critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de 1^{ère} ligne sont^{2,4,5,6}.

¹ Francim, HCL, Santé publique France, INCa. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 - Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice : Santé publique France [mis à jour le 02/01/2018 ; consulté le 05/01/2018]. Disponible à partir de l'URL : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-de-la-mortalite-et-de-la-survie/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017-Tumeurs-solides>

² Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2017.

³ Thuret R, Maurinc C, Suna M et al. Traitement du carcinome rénal métastatique. Progrès en Urologie 2011 ; 21 : 233-44

⁴ Bensalah K, Albiges L, Bernhard JC et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : cancer du rein. Progrès en Urologie 2016 ; 27 : S55-S66

- sunitinib (SUTENT)
- l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron.
- pazopanib (VOTRIENT)

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 le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR.

Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, le nivolumab (OPDIVO) et le cabozantinib (CABOMETYX) en monothérapie sont désormais des options thérapeutiques préférentielles selon les recommandations françaises (AFU), européennes (ESMO et EAU) et américaines (NCCN)^{2,4,5,6}. Pour rappel le nivolumab et le cabozantinib ont démontré un bénéfice en survie globale (de 5 mois environ) par rapport à l'évérolimus après un traitement antérieur par anti-VEGF (SMR important, ASMR III par rapport à l'évérolimus)^{7,8}. L'axitinib (INLYTA) dispose d'une AMM en seconde ligne après échec d'un traitement antérieur par cytokine ou par sunitinib, cependant dans cette dernière situation le nivolumab et le cabozantinib doivent être privilégiés^{2,4,5,6}. Le sorafenib (NEXAVAR) dispose d'une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2).

Chez les patients d'emblée métastatiques, le taux de survie à 5 ans est estimé à 41 % en cas de bon pronostic, de 18 % pour le pronostic intermédiaire et de 8% pour le mauvais pronostic⁹.

Malgré la mise à disposition récente de nouveaux traitements de deuxième ligne ayant permis une amélioration de la survie globale, le besoin médical reste partiellement couvert.

⁵ Escudier et al. Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016; 27: v58-v68

⁶ NCCN clinical practice guidelines in oncology. Kidney Cancer 2017. Version 2.2018.

⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour OPDIVO en date du 05/10/2016

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence pour CABOMETYX en date du 11/01/2017

⁹ American Cancer Society - <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>. August 2017 (consulté le 17/01/2018)

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs sont les médicaments ayant une AMM chez les patients en échec à une thérapie ciblée anti-VEGF conformément au profil des patients inclus dans l'étude pivot de KISPLYX.

Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, le nivolumab (OPDIVO) et le cabozantinib (CABOMETYX) en monothérapie sont des options thérapeutiques préférentielles selon les recommandations françaises (AFU), européennes (ESMO et EAU) et américaines (NCCN)^{2,4,5,6}. Pour rappel le nivolumab et le cabozantinib ont démontré un bénéfice en survie globale par rapport à l'évérolimus (AFINITOR) après un traitement antérieure par anti-VEGF. L'évérolimus était un comparateur cliniquement pertinent à la date de réalisation de l'étude pivot HOPE 205 ayant évalué le lenvatinib).

L'axitinib (INLYTA) dispose d'une AMM en 2^{ème} ligne après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine, cependant il n'est pas préférentiellement recommandé^{2,4,5,6} en 2^{ème} ligne de traitement et en l'absence d'étude comparative versus l'évérolimus, l'apport thérapeutique d'INLYTA après échec du sunitinib ne peut pas être précisé¹⁰. Il n'est donc pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent à la date de rédaction de ce document.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
OPDIVO (nivolumab) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.	05/10/2016	Important	ASMR III par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF.	Oui
CABOMETYX (cabozantinib) <i>Ipsen Pharma</i>	Oui	Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).	11/01/2017	Important	ASMR III par rapport à évérolimus chez les patients adultes atteints d'un cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF, au même titre que la spécialité OPDIVO.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

¹⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence INLYTA en date du 09/01/2013

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

L'évérolimus était un comparateur cliniquement pertinent de KISPLYX à la date de réalisation de l'étude pivot HOPE 205. Les comparateurs cliniquement pertinents de KISPLYX à la date de rédaction de ce document sont le nivolumab (OPDIVO) et le cabozantinib (CABOMETYX).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Population de l'AMM
Autriche	OUI	Population de l'AMM

KISPLYX est également pris en charge aux Etats-Unis par certaines assurances privées (indication identique à l'indication européenne).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats :

- d'une étude de phase Ib/II (étude HOPE 205), randomisée, ouverte, à trois groupes, ayant comparé le lenvatinib 18 mg/j en association à l'évérolimus 5 mg/j (posologie de l'AMM, groupe A) et le lenvatinib 24 mg/j seul (schéma hors AMM, groupe B) par rapport à l'évérolimus 10 mg/j (groupe C) chez des patients adultes ayant 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. Seuls les résultats relatifs à l'association ayant obtenu l'AMM (groupe B) sont détaillés dans le présent avis.
- d'une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer entre eux l'efficacité des traitements indiqués en 2^{ème} ligne du carcinome rénal avancé (lenvatinib/évérolimus, évérolimus, sorafenib, axitinib, cabozantinib et nivolumab).

8.1.1 Etude de phase II HOPE 205 lenvatinib/évérolimus *versus* évérolimus chez des patients adultes ayant un carcinome rénal non résécable ou métastatique en échec d'une thérapie ciblée anti-VEGF

Etude HOPE 205 ¹¹	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association lenvatinib/évérolimus et du lenvatinib seul par rapport à l'évérolimus en termes de survie sans progression chez des patients adultes ayant un carcinome rénal à prédominance de cellules claires non résécable avancé ou métastatique et ayant reçu un traitement antérieur par une thérapie ciblée anti-VEGF. La comparaison de l'association lenvatinib/évérolimus par rapport au lenvatinib seul a été un objectif secondaire de l'étude.

¹¹ Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol 2015; 16: 1473-82.

Méthode	Etude ouverte de supériorité de phase II, randomisée, ayant comparé l'association lenvatinib/évérolimus et le lenvatinib seul par rapport à l'évérolimus.
Population étudiée	Patients adultes ayant un carcinome rénal à prédominance de cellules claires non résécable avancé ou métastatique et ayant reçu un traitement antérieur par une thérapie ciblée anti-VEGF.
Critères d'inclusion principaux	- Adultes (>18 ans) ; - Diagnostic de carcinome rénal à prédominance de cellules claires, non résécable avancé ou métastatique, confirmé histologiquement ou cytologiquement ; - Patients ayant reçu une ligne de traitement par une thérapie ciblée anti-VEGF dans le contexte non résécable ou métastatique ; - Progression tumorale confirmée radiologiquement pendant le traitement par anti-VEGF ou pendant les 9 mois après la fin du traitement par anti-VEGF ; - Performance Status ECOG de 0 ou 1 ; - Pression artérielle contrôlée avec ou sans antihypertenseurs ($\leq 150/90$ mmHg).
Critères de non inclusion principaux	- Plus d'un épisode de progression de la maladie suite à un traitement par anti-VEGF ; - Traitement antérieur par lenvatinib ou un inhibiteur de mTOR. - Présence de métastases du système nerveux central ; - Diabète non contrôlé ; - Protéinurie de 24h ≥ 1 g ; - Antécédents ou comorbidités cardiovasculaires ou gastro-intestinales importants.
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1 dans l'un des trois groupes de traitement suivants : - lenvatinib 18 mg/j per os plus évérolimus 5 mg/j per os par cycle de 28 jours (groupe A, schéma de l'AMM) ; - lenvatinib 24 mg/j per os par cycle de 28 jours (groupe B, schéma hors AMM,) ; - évérolimus 10 mg/j per os par cycle de 28 jours (groupe C). Les traitements ont été administrés jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Une stratification a été effectuée sur les critères suivants : - taux d'hémoglobine (≤ 13 g/dl vs > 13 g/dl pour les hommes et $\leq 11,5$ g/dl vs $> 11,5$ g/dl pour les femmes) ; - taux de calcium sérique corrigé (≥ 10 mg/dl vs < 10 mg/dl).
Déroulement de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 16/03/2012. Date d'extraction de base pour l'analyse du critère principal : 13/06/2014. 37 centres répartis dans 5 pays, dont 4 pays européens (aucun centre en France) et les Etats-Unis.
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) , évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues).
Parmi les critères de jugement secondaires	- Survie globale (SG) ; - Taux de réponse objective (TRO) ; - Taux de contrôle de la maladie.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à pouvoir réaliser les deux comparaisons suivantes pour la SSP : - association lenvatinib/évérolimus versus évérolimus (groupe A versus C) : seule cette comparaison sera détaillée ; - lenvatinib seul versus évérolimus (groupe B versus C). L'analyse du critère de jugement principal devait avoir lieu après l'observation de 90 événements au sein des 3 groupes de traitement et au moins 60 événements pour les deux comparaisons citées plus haut, pour mettre en évidence, avec une puissance de 70%, un Hazard Ratio (HR) de 0,67 au risque alpha de 5% pour chaque comparaison. Ce HR correspond à une médiane de SSP de 7,5 mois dans le groupe lenvatinib/évérolimus et de 5 mois dans le groupe évérolimus (médiane de SSP observée dans l'étude RECORD-1 avec évérolimus). Au total, 150 patients (50 dans chaque groupe) devaient être inclus pour observer le nombre d'événements suffisants à l'analyse de la SSP.
Analyse statistique	Critère de jugement principal : Les comparaisons pour la SSP ont été réalisées avec un test du log-rank ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation. Un modèle de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le HR et la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les médianes de SSP et leur intervalle de confiance à 95%. Chaque hypothèse a été testée avec un risque alpha bilatéral de 0,05, sans ordre pré-spécifié. Une analyse de sensibilité a été prévue au protocole pour la SSP en fonction du

	Performance Status ECOG (0 vs 1). Une analyse rétrospective de la SSP par un comité de revue indépendant a été effectuée. Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés): Les comparaisons pour la SG ont été réalisées avec un test du log-rank ajusté sur les facteurs de stratification de la randomisation. Un modèle de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le HR et la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les médianes de SG et leur intervalle de confiance à 95%. <u>Principaux amendements au protocole</u> Amendement n°3 (28/02/2013) : révision des critères d'éligibilité (progression dans les 9 mois après la fin du traitement par anti-VEGF au lieu de 6 mois).
--	---

Résultats :

Au total, 153 patients ont été randomisés, dont 51 dans le groupe lenvatinib/évérolimus, 52 dans le groupe lenvatinib seul et 50 dans le groupe évérolimus.

A la date de l'analyse du critère de jugement principal (13/06/2014), 13/51 patients (25,5%) dans le groupe lenvatinib/évérolimus et 3/50 (6,0%) dans le groupe évérolimus étaient toujours sous traitement. Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable a été plus élevé dans le groupe lenvatinib/évérolimus par rapport au groupe évérolimus (17,6% versus 10,0%). Un total de 69/153 patients (45,0%) étaient toujours suivis dans l'étude (dont 31/51 patients dans le groupe lenvatinib/évérolimus et 15/50 dans le groupe évérolimus).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients inclus – étude HOPE 205

	Lenvatinib 18 mg/évérolimus 5 mg (groupe A) N=51	Évérolimus 10 mg (groupe C) N=50
Age (ans)		
Médiane (intervalle)	61,0 (44 ; 79)	58,5 (37 ; 77)
≤ 65 ans, n (%)	31 (60,8)	39 (78)
> 65 ans, n (%)	20 (39,2)	11 (22)
Sexe, n (%)		
Homme	35 (68,6)	38 (76)
Femme	16 (31,4)	12 (24)
Performance Status ECOG, n (%)		
0	27 (52,9)	28 (56)
1	24 (47,1)	22 (44)
Classification pronostique du MSKCC, n (%)		
Favorable	12 (23,5)	12 (24)
Intermédiaire	19 (37,3)	19 (38)
Mauvais	20 (39,2)	19 (38)
Groupe de risque de Heng, n (%)		
Favorable	8 (16)	9 (18)
Intermédiaire	32 (64)	29 (58)
Mauvais	10 (20)	12 (24)
Stade de la maladie, n (%)		
Non résécable avancé	4 (7,8)	1 (2)
Métastatique	47 (92,2)	49 (98)
Localisations des lésions (autres que la lésion principale) et métastases les plus fréquentes (>10%), n (%)		
Poumon	34 (66,7)	39 (78)
Ganglion lymphatique	29 (56,9)	31 (62)
Foie	15 (29,4)	16 (32)
Os	16 (31,4)	17 (34)
Nombre de sites métastatiques, n (%)		
0	1 (2)	1 (2)
1	7 (13,7)	5 (10)
2	13 (25,5)	7 (14)
≥ 3	30 (58,8)	37 (74)
Nombre de traitements systémiques précédents dans le cadre du traitement de la maladie au stade non résécable avancé ou métastatique		
1	44 (86,3)	41 (82)
2	6 (11,8)	9 (18)

3	1 (2)	0
Nombre de thérapie ciblée anti VEGF antérieure, n (%)		
1	51 (100)	50 (100)
Thérapies ciblées anti VEGF administrées dans le cadre du traitement de la maladie au stade non résecable avancé ou métastatique, n (%)		
sunitib	36 (70,6)	28 (56)
pazopanib	9 (17,6)	13 (26)
tivozanib	3 (5,9)	2 (4)
bevacizumab	0	4 (8)
sorafenib	1 (2)	2 (4)
autres	2 (4)	1 (2)
Autre traitement antérieur anti-tumoral reçu, n (%) ^a		
Oui	8 (15,7)	13 (26)
dont anticorps anti-PD1	1 (2)	2 (4)
Non	43 (84,3)	37 (74)
Temps entre la progression constatée pendant le dernier traitement par anti VEGF et la randomisation		
Médiane (ans)	1,5	1,4

a les autres traitements antérieurs reçus ont été notamment: interféron, interleukine 2, anticorps anti-PD1, peptide anticorps anti-angiopoïétine, peptide vaccin, anticorps anti-CD20.

Critère de jugement principal : survie sans progression (comparaison lenvatinib/évérolimus versus évérolimus)

A la date de l'analyse du critère de jugement principal (13/06/2014), réalisée sur 153 patients, après un suivi médian de 12,9 à 13,9 mois selon les groupes et observation de 101 événements (progression ou décès) dans les 3 groupes, la médiane de survie sans progression a été de 14,6 mois (IC_{95%} [5,9 ; 20,1]) dans le groupe lenvatinib/évérolimus (A) et de 5,5 mois (IC_{95%} [3,5 ; 7,1]) dans le groupe évérolimus (C), soit un gain absolu de 9,1 mois (HR=0,40, IC_{95%} [0,24 ; 0,68] ; p=0,0005, inférieur au seuil fixé à 5%).

Les analyses de sensibilité (analyse rétrospective par un comité de revue indépendant notamment) ainsi que les analyses en sous-groupes ont suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

Tableau 2 : Etude HOPE 205 - Résultats sur la survie sans progression - analyse du 13/06/2014

	Survie sans progression <u>évaluée par</u> <u>l'investigateur</u>	
	Lenvatinib 18 mg + évérolimus 5 mg (N=51)	Évérolimus 10 mg (N=50)
Nombre de patients avec données censurées, n (%)	25 (49,0)	13 (26,0)
Nombre d'événements, n (%) <i>progression</i> <i>décès</i>	26 (51,0) 21 (41,2) 5 (9,8)	37 (74,0) 35 (70,0) 2 (4,0)
SSP médiane (mois) IC _{95%}	14,6 [5,9 ; 20,1]	5,5 [3,5 ; 7,1]
HR IC95% p*	0,40 [0,24 ; 0,68] 0,0005	
Taux de SSP à 12 mois IC _{95%}	50,9 [34,8 ; 64,9]	21,2 [9,9 ; 35,5]
Durée médiane de suivi (mois)	13,9	12,9

*valeur de p basée sur un test du log-rank ajusté selon les facteurs de stratification à la randomisation, à savoir le taux d'hémoglobine (≤ 13 g/dl vs > 13 g/dl pour les hommes et $\leq 11,5$ g/dl vs $> 11,5$ g/dl pour les femmes) et le taux de calcium sérique corrigé (≥ 10 mg/dl vs < 10 mg/dl).

Autres critères exploratoires (sans analyse séquentielle hiérarchisée)

➤ Survie globale

A la date de l'analyse du critère de jugement principal (13/06/2014), après un suivi médian de 17,8 à 18,5 mois selon les groupes, la médiane de survie globale a été de 25,5 mois (IC_{95%} [20,8 ; 25,5]) dans le groupe lenvatinib/évérolimus et de 17,5 mois (IC_{95%} [11,8 ; non estimée]) dans le groupe évérolimus (HR = 0,55, IC_{95%} [0,30 ; 1,01], NS).

A titre informatif, les analyses de suivi du 10/12/2014 (suivi médian de 22,3 à 24,2 mois) et 31/07/2015 (suivi médian de 29,5 à 32 mois), non prévues au protocole, suggèrent des résultats comparables en termes de HR, cependant compte tenu de leur caractère exploratoire (analyses non prévues au protocole sur un critère de jugement secondaire avec absence de contrôle du risque alpha) elles ne sont pas détaillées.

➤ Taux de réponse objective

A la date de l'analyse du critère de jugement principal (13/06/2014), le taux de réponse objective a été de 43,1% (IC_{95%} [29,3 ; 57,8]) dans le groupe lenvatinib/évérolimus et de 6,0% (IC_{95%} [1,3 ; 16,5]) dans le groupe évérolimus (rapport des taux = 7,2 ; IC_{95%} [2,3 ; 22,5]).

08.2 Qualité de vie des patients

La qualité de vie des patients n'a pas été évaluée dans l'étude HOPE 205.

08.3 Autres données

On ne dispose pas d'étude comparative de l'association lenvatinib/évérolimus 5 mg versus OPDIVO (nivolumab) ou CABOMETYX (cabozantinib) du fait de leur développement concomitant. Une méta-analyse de comparaison indirecte de l'association lenvatinib/évérolimus versus les autres traitements de deuxième ligne (nivolumab, cabozantinib et axitinib), notamment en termes de survie sans progression et de survie globale a été réalisée par le laboratoire.

Deux réseaux indépendants ont été identifiés :

- La comparaison lenvatinib/évérolimus versus cabozantinib et nivolumab a été réalisée en utilisant un comparateur commun, l'évérolimus, à l'aide la méthode de Bucher au plan statistique. Les données des études randomisées HOPE 205 (lenvatinib/évérolimus), CHECKMATE-025 (nivolumab) et METEOR (cabozantinib) ont été utilisées,
- La comparaison avec l'axitinib, en l'absence de comparateur commun, a nécessité d'utiliser une procédure spécifique (multi-step indirect comparison), mais on ignore quelle(s) technique(s) a précisément été utilisée(s) au plan statistique : simulated treatment comparisons (STCs) et/ou Matching Adjusted Indirect Comparisons (MAICs). Les données des études AXIS (axitinib versus sorafenib), TARGET (sorafenib versus placebo) et RECORD-1 (évérolimus versus placebo) ont été utilisées.

Les résultats de la méta-analyse de comparaison indirecte par rapport à l'axitinib ne sont pas détaillés car l'axitinib n'est plus considéré comme un comparateur cliniquement pertinent depuis l'arrivée du nivolumab et du cabozantinib dans la stratégie thérapeutique.

Les résultats suggèrent une différence en termes de survie sans progression en faveur de l'association lenvatinib/évérolimus par rapport au nivolumab, en revanche aucune conclusion n'est possible pour la comparaison lenvatinib/évérolimus versus cabozantinib (absence de différence statistiquement significative, sans garantie que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante). Aucune conclusion n'est possible en termes de survie globale quel que soit la

comparaison (absence de différence statistiquement significative, sans garantie que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante). Il convient de souligner qu'aucune conclusion formulée en termes de non-infériorité n'est possible car une approche spécifique aurait été nécessaire. Ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire, étant donné les limites méthodologiques et en particulier le risque d'existence d'éventuels facteurs d'interaction potentiels.

Concernant la tolérance, les études initiales n'ont pas été construites avec une puissance suffisante pour l'évaluation des critères de tolérance et les données disponibles ne permettent pas d'effectuer toutes les comparaisons, néanmoins elles suggèrent un profil de tolérance différent avec notamment plus d'effets indésirables de grades 3 ou 4 avec l'association lenvatinib/évérolimus versus nivolumab (62,7% versus 18,7%), plus d'arrêts de traitement dus à des événements indésirables avec l'association lenvatinib/évérolimus versus nivolumab (23,5% versus 7,6%). Aucune conclusion n'est possible pour la comparaison lenvatinib/évérolimus versus cabozantinib (absence de différence statistiquement significative).

La comparaison indirecte versus cabozantinib et nivolumab reste d'un intérêt modeste, dans la mesure où on ne peut garantir que l'hypothèse fondamentale d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des études par rapport aux variables d'interaction). Les essais lenvatinib plus everolimus (HOPE 205), nivolumab (CHECKMATE-025), et cabozantinib (METEOR) semblent a priori "similaires", cependant le nombre de traitements anti-VEGF antérieurs reçus par les patients (un seul anti-VEGF dans HOPE 205 et un ou plus dans les études CHECKMATE-025 et METEOR) est susceptible d'être un facteur d'interaction mais aucune analyse de sensibilité n'est pas disponible. L'existence potentielle d'autres facteurs d'interaction n'a pas été discutée.

08.4 Tolérance/Effets indésirables

8.4.1 Données issues de l'étude clinique HOPE 205

Les données de tolérance présentées ci-après concernent les 101 patients inclus dans la phase II de l'étude HOPE 205, dans les groupes lenvatinib/évérolimus et évérolimus, en date du 13/06/2014 (date de l'analyse du critère de jugement principal). Les données de tolérance du groupe lenvatinib ne sont pas présentées (ce schéma étant hors AMM et à une posologie supérieure à celle autorisée dans l'association lenvatinib/évérolimus). La durée médiane du traitement a été de 231 jours chez les patients traités par lenvatinib/évérolimus et 123 jours chez les patients traités par évérolimus.

Les arrêts de traitement pour EI ont été plus nombreux dans le groupe lenvatinib/évérolimus (23,5% des patients) par rapport au groupe évérolimus (12% des patients). Tous les patients de l'étude (100%) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents (> 10%) ont été notamment dans le groupe lenvatinib/évérolimus par rapport au groupe évérolimus : les diarrhées (84,3% versus 34%), la diminution de l'appétit (51% versus 18%), la fatigue (47% versus 32%), les nausées (41,2% versus 16%), les vomissements (45% versus 10%), l'hypertension (41,2% versus 10%), l'anémie (15,7% versus 26%), les stomatites (29,4% versus 42%), l'hypothyroïdie (23,5% versus 2%).

Au moins un EI de grade 3 ou 4 a été observé chez 37/51 (72,5%) patients dans le groupe lenvatinib/évérolimus et 27/50 (54%) dans le groupe évérolimus. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été notamment (lenvatinib/évérolimus versus évérolimus):

- événements gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements) (35,3% versus 6%),
- thrombopénie (7,9% versus 0%),
- hypertension (13,7% versus 2%).

A noter qu'un cas fatal d'hémorragie cérébrale, considéré comme probablement lié au traitement, a été rapporté dans le groupe lenvatinib/évérolimus.

Chez les patients traités par l'association lenvatinib/évérolimus, la dose de lenvatinib a été diminuée chez 70,6% des patients (versus une diminution de la dose d'évérolimus chez 26% des patients dans le groupe évérolimus). L'administration du lenvatinib a été interrompue temporairement chez 80% des patients traités par l'association lenvatinib/évérolimus (versus une interruption de traitement chez 54% des patients dans le groupe évérolimus). La posologie quotidienne médiane du lenvatinib en association à l'évérolimus a été de 13,6 mg (75% de la dose administrée à l'instauration du traitement).

Comme pour d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase, les diminutions de posologie observées soulèvent la question de la nécessité d'une définition de la posologie optimale pour ce médicament. A cet égard, le laboratoire s'est engagé auprès de l'EMA à réaliser l'étude 218 pour évaluer l'efficacité et la tolérance de KISPLYX administré à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée dans le RCP (14 mg au lieu de 18 mg, en association à l'évérolimus). Il s'agit d'une étude de phase II en double aveugle avec comme critères principaux : le pourcentage de réponse globale et le pourcentage d'événements indésirables de grades 3 ou plus, à 6 mois.

Le profil de tolérance de l'association lenvatinib/évérolimus dans le traitement du cancer du rein est cohérent avec celui observé avec le lenvatinib dans le cancer de la thyroïde et avec l'évérolimus dans le cancer du rein, cependant l'association lenvatinib/évérolimus a été associée à un risque augmenté d'hypertension, d'EI gastro-intestinaux et d'hypothyroïdie notamment, par rapport à l'évérolimus seul. L'association d'un ITK et d'un inhibiteur mTOR dans d'autres études a conduit à une toxicité plus précoce et plus sévère selon l'EPAR de KISPLYX (serait lié à une inhibition plus importante de la voie de signalisation mTOR lorsque le lenvatinib est associé à l'évérolimus d'après les données non cliniques)¹².

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (version 8.0 en date du 26/07/2016)

Tableau 3 : Points de suivi particulier pour KISPLYX

Risques importants identifiés	- Hypertension - Protéinurie - Insuffisance rénale ou atteinte rénale - Hypokaliémie - Insuffisance cardiaque - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible - Hépatotoxicité - Événements hémorragiques - Événements thromboemboliques artériels - Allongement de l'intervalle QTc - Hypocalcémie - Hypothyroïdie
Risques importants potentiels	- Perforation gastro-intestinale et formation de fistules - Événements thromboemboliques veineux - Anomalies du terme de la grossesse, excrétion de lenvatinib dans le lait - Fertilité masculine et féminine - Pancréatite - Anomalies osseuses et dentaires dans la population pédiatrique, - Troubles de la cicatrisation des plaies, - Pneumopathie interstitielle diffuse, - Effet potentiel du lenvatinib sur les médicaments métabolisés par le CYP-3A4 (inducteur/inhibiteur enzymatique) - Surdosage (en association à l'évérolimus dans le cancer du rein)
Information manquante	- Utilisation dans la population pédiatrique - Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques sévères

¹² EPAR KISPLYX. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients insuffisants rénaux sévères - Utilisation chez les patients non d'origine caucasienne ou asiatique - Utilisation chez les patients âgés de 75 ans ou plus - Utilisation à long-terme |
|---|

Des mesures additionnelles de pharmacovigilance ont été mises en place afin d'étudier ou de confirmer certains risques identifiés/potentiels importants du lenvatinib :

- étude 218 : le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lenvatinib dans le cancer du rein à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée dans le RCP (14 mg au lieu de 18 mg, en association à l'évérolimus) (résultats attendus pour mi-2021).
- étude 211 : le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lenvatinib dans le carcinome thyroïdien à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée dans le RCP (14 ou 20 mg au lieu de 24 mg).
- étude 109 : effet potentiel du lenvatinib sur l'inhibition/induction du CYP3A4 (résultats attendus pour mars 2018).
- étude 201 : évaluation de la tolérance à long terme du lenvatinib dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode 131 (étude terminée).
- étude 207 (en cours) : évaluation du profil pharmacocinétique, pharmacodynamique et de la tolérance du lenvatinib chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 18 ans avec une tumeur maligne solide réfractaire ou en rechute (résultats attendus pour juin 2018).
- étude 208 : évaluation du profil de tolérance à long-terme chez des patients japonais avec un cancer avancé de la thyroïde (étude terminée).

08.5 Résumé & discussion

KISPLYX (lenvatinib), administré par voie orale à la posologie de 18 mg/j en association à l'évérolimus 5 mg/j, a été comparé à l'évérolimus à la posologie de 10 mg/j dans une étude de phase II randomisée, ouverte, réalisée chez 101 patients ayant un carcinome rénal à prédominance de cellules claires non résécable avancé ou métastatique, en progression après un traitement par anti-VEGF.

L'étude a inclus également 52 patients dans un troisième groupe de traitement selon un schéma hors AMM, à savoir lenvatinib 24 mg, en monothérapie, dont les résultats ne sont pas rapportés dans ce document. Les patients avaient un pronostic intermédiaire ou mauvais selon la classification MSKCC dans près de 76% des cas. Les thérapies ciblées anti-VEGF antérieures les plus fréquemment reçues ont été les ITK anti-VEGFR sunitinib et pazopanib, et 15 à 26% des patients ont aussi reçu un ou plusieurs autres traitements antérieurs (par exemple anticorps anti-PD1, interféron ou interleukine 2).

Lors de l'analyse principale (13/06/2014), après un suivi médian de 12,9 à 13,9 mois selon les groupes, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) a été de 14,6 mois (IC_{95%} [5,9 ; 20,1]) dans le groupe lenvatinib/évérolimus et de 5,5 mois (IC_{95%} [3,5 ; 7,1]) dans le groupe évérolimus soit un gain en valeur absolue de 9,1 mois en faveur de l'association lenvatinib/évérolimus (HR=0,40 ; IC_{95%} [0,24 ; 0,68] ; p= 0,0005).

A titre informatif et descriptif, l'analyse de la survie globale réalisée lors de l'analyse principale (critère de jugement exploratoire), après un suivi médian de 17,8 à 18,5 mois selon les groupes, n'a pas montré de différence entre les groupes lenvatinib/évérolimus et évérolimus : la médiane de survie globale a été de 25,5 mois (IC_{95%} [20,8 ; 25,5]) dans le groupe lenvatinib/évérolimus et de 17,5 mois (IC_{95%} [11,8 ; non estimée]) dans le groupe évérolimus (HR = 0,55, IC_{95%} [0,30 ; 1,01]). Les analyses de suivi non prévues au protocole, après un suivi médian allant jusqu'à 32 mois, suggèrent des résultats comparables en termes de HR.

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. Le laboratoire a proposé une comparaison indirecte qui suggère une différence en termes de survie sans progression en faveur de l'association lenvatinib/évérolimus par rapport au nivolumab, en revanche aucune conclusion n'est possible pour la comparaison lenvatinib/évérolimus versus cabozantinib (absence de différence statistiquement significative, sans garantie que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante). Aucune conclusion n'est possible en termes de survie globale quelle que soit la comparaison (absence de différence statistiquement significative, sans garantie que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante). Il convient de souligner qu'aucune conclusion formulée en termes de non-infériorité n'est possible car une approche spécifique aurait été nécessaire. Ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire, étant donné les limites méthodologiques et en particulier le risque d'existence d'éventuels facteurs d'interaction potentiels.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 23,5% des patients du groupe lenvatinib/évérolimus versus 12% des patients du groupe évérolimus. Le pourcentage d'EI de grades 3 ou 4 a été supérieur chez les patients du groupe lenvatinib/évérolimus (72,5%) par rapport au groupe évérolimus (54%). Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été notamment (lenvatinib/évérolimus versus évérolimus):

- événements gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements) (35,3% versus 6%),
- hypertension (13,7% versus 2%),
- thrombopénie (7,9% versus 0%).

Chez les patients traités par l'association lenvatinib/évérolimus, la dose de lenvatinib a été diminuée chez 70,6% des patients (versus une diminution de la dose d'évérolimus chez 26% des patients dans le groupe évérolimus). La posologie quotidienne médiane du lenvatinib en association à l'évérolimus a été de 13,6 mg (75% de la dose administrée à l'instauration du traitement).

Aucun recueil de données sur la qualité de vie n'a été prévu au protocole.

Discussion

Au regard de la baisse de posologie de KISPLYX au cours de l'étude chez près de 70% des patients, de la fréquence et de la gravité plus importante des événements indésirables en cas d'association à l'évérolimus et dans l'attente d'une évaluation d'une posologie initiale à plus faible dose efficace avec une moindre toxicité (comme recommandé par le CHMP), la posologie optimale de KISPLYX reste à déterminer.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase II démontrant un gain absolu de 9,1 mois sur la survie sans progression sans impact démontré à ce jour sur la survie globale, il n'est pas attendu d'impact de KISPLYX sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie des patients n'a pas été évalué dans l'étude de phase II, ce qui est regrettable.

En conséquence, KISPLYX n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Hormis les études prévues dans le cadre d'activités additionnelles de pharmacovigilance (cf. 8.4.2), les études suivantes sont prévues ou en cours avec le lenvatinib:

Dans le carcinome des cellules rénales : phases III

Etude 307 : étude prospective de phase III dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance du lenvatinib en association à l'évérolimus ou au pembrolizumab par rapport au sunitinib en première ligne de traitement du cancer du rein avancé (résultats attendus pour mi-2020).

Etude 221 : étude prospective dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lenvatinib en association à l'évérolimus en première ligne de traitement du cancer du rein avancé non à cellules claires (résultats attendus pour le quatrième trimestre 2019).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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) en fonction de critères cliniques et biologiques.

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de première ligne sont^{2,4,5,6} :

- sunitinib (SUTENT)
- l'association bevacizumab (AVASTIN)/interféron.
- pazopanib (VOTRIENT)

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 le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR, et les inhibiteurs de tyrosine kinase sont une option selon l'ESMO.

Après échec des inhibiteurs de tyrosine kinase, le nivolumab (OPDIVO) et le cabozantinib (CABOMETYX) en monothérapie sont des options thérapeutiques préférentielles et peuvent être utilisés en séquence en 2^{ème} et 3^{ème} ligne, selon les recommandations françaises (AFU), européennes (ESMO et EAU) et américaines (NCCN)^{2,4,5,6}. Pour rappel le nivolumab et le cabozantinib ont démontré un bénéfice en survie globale par rapport à l'évérolimus après un traitement antérieur par anti-VEGF (SMR important, ASMR III par rapport à l'évérolimus)^{7,8}.

L'axitinib (INLYTA) dispose d'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 d'après les recommandations^{2,4,5,6}. Le sorafenib (NEXAVAR) dispose d'une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2).

A noter que l'association lenvatinib/évérolimus n'a pas été intégrée dans les recommandations 2016 de l'ESMO mais juste citée, en raison du nombre de patients limité, dans une étude.

Place de KISPLYX en association à l'évérolimus dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que 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 :

- de la démonstration de la supériorité de cette association par rapport à l'évérolimus sur la survie sans progression (gain absolu de 9,1 mois) en deuxième ligne et plus après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF dans une étude de phase II,
- de la démonstration de l'absence de bénéfice sur la survie globale par rapport à l'évérolimus,
- de la survenue nettement plus fréquente d'événements indésirables de grades 3 ou 4 (72,5% versus 54%) et d'arrêts de traitement pour événements indésirables (23,5% versus 12%) avec l'association lenvatinib/évérolimus par rapport à l'évérolimus,
- de l'absence de donnée de qualité de vie recueillie dans cette étude,
- 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer du rein à cellules claires est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement du cancer du rein à cellules claires ou à prédominance de cellules claires à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association lenvatinib/évérolimus est insuffisant, en deuxième ligne de traitement et plus après échec d'un anti-VEGF compte tenu d'un gain absolu de 9,1 mois sur la survie sans progression par rapport à évérolimus, avec absence de bénéfice sur la survie globale (critère de jugement exploratoire) et au regard du profil de tolérance plus défavorable (survenue nettement plus fréquente d'événements indésirables de grades 3 ou 4 - 72,5% versus 54% - et d'arrêts de traitement pour événements indésirables - 23,5% versus 12%) par rapport à l'évérolimus.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ En l'état actuel du dossier, KISPLYX n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer du rein (cf. paragraphe 09).

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du rein à cellules claires avancé,
- l'incidence estimée entre 5 000 et 7 000 patients par an en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact attendu sur la morbi-mortalité,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

KISPLYX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KISPLYX est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF ».

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de KISPLYX sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.