

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 novembre 2018

Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 juin 2018 a fait l'objet d'une audition le 7 novembre 2018.

tivozanib**FOTIVDA 890 µg, gélule**

Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 301 187 1 9)

FOTIVDA 1340 µg, gélule

Boîte de 21 gélules (CIP : 34009 301 187 3 3)

Laboratoire EUSA PHARMA

Code ATC	L01XE34 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Fotivda est indiqué en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé. »

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

SMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles démontrant une supériorité en termes de survie sans progression du tivozanib versus sorafénib dans une population hétérogène (majoritairement en 1ère ligne [70%]) alors que le comparateur choisi ne dispose pas d'AMM en première ligne de traitement du cancer rénal métastatique engendrant de ce fait, - de l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet et la place de cette spécialité dans le traitement du cancer rénal métastatique. <p>Le service médical rendu par FOTIVDA est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans les indications de l'AMM.</p>
ASMR	Sans objet.
ISP	FOTIVDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	FOTIVDA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome à cellules rénales avancé (Cf. chapitre 08.4).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24/ 08/2017 PGR européen (cf. paragraphe 8.2.2).
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 pendant le traitement.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE34 tivozanib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités FOTIVDA (tivozanib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. L'indication validée par l'AMM comprend 2 lignes de traitement du carcinome à cellules rénales (CCR) avancé :

- la première ligne de traitement (patients naïfs),
- la deuxième ligne de traitement, après échec d'un traitement antérieur par cytokine chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie.

Le laboratoire sollicite l'inscription de FOTIVDA uniquement dans la sous-indication en première ligne de traitement (patients naïfs).

Le tivozanib bloque puissamment et sélectivement les 3 récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor receptors, VEGFR). En bloquant l'activation des VEGFR induite par le VEGF, le tivozanib inhibe l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire dans les tissus tumoraux, ce qui entraîne une inhibition de la croissance tumorale in vivo.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Fotivda est indiqué en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de tivozanib est de 1 340 microgrammes 1 fois par jour pendant 21 jours, suivis d'une période de repos de 7 jours, constituant un cycle de traitement complet de 4 semaines.

Ce schéma thérapeutique doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

FOTIVDA ne doit pas être administré à raison de plus de 1 dose par jour.

Modification posologique

La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption temporaire du traitement par tivozanib et/ou une réduction de la dose (voir rubrique 4.4 du RCP). Dans l'étude pivot, la dose a été réduite pour des événements de grade 3 et le traitement interrompu pour des événements de grade 4.

Si une réduction de dose est nécessaire, la dose de tivozanib peut être réduite à 890 microgrammes 1 fois par jour avec le schéma thérapeutique normal de 21 jours d'administration, suivis d'une période de repos de 7 jours.

Oubli de dose

En cas d'oubli de dose, il ne faut pas prendre de dose de remplacement pour compenser la dose manquée. La dose suivante doit être prise au moment suivant prévu.

En cas de vomissements, il ne faut pas prendre de dose de remplacement ; la dose suivante doit être prise au moment suivant prévu. »

05 BESOIN MEDICAL

En 2012, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 11 573 nouveaux cas par an (7 781 cas chez l'homme avec un taux d'incidence de 14,5 cas pour 100 000 personnes-années et 3 792 chez la femme, taux d'incidence de 5,8 cas pour 100 000 personnes-années)^{1,2}. Il représente 3,9 % des tumeurs malignes chez l'homme (6^{ème} rang) et 2,4 % chez la femme (9^{ème} rang). L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans.

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

Depuis l'avènement des thérapies dites 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 et/ou métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement du cancer du rein au stade métastatique 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 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 pronostic⁴. De ce fait, le besoin thérapeutique dans la population concernée par l'indication de FOTIVDA (bon pronostic ou intermédiaire) est partiellement couvert.

¹ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. INCA

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

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

⁴ American Cancer Society- <http://www.cancer.org/cancer/kidneycancer/detailedguide/kidney-cancer-adult-survival-rates>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de FOTIVDA varient selon la ligne de traitement du cancer rénal au stade avancé.

► En première ligne de traitement

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>	Oui	Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatique.	23/05/2007	Important	SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron en termes d'efficacité, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.	Oui
AVASTIN (bevacizumab) <i>Roche</i>	Non	Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.	02/03/2016 (réévaluation)	Important	Prenant en compte : - l'absence de donnée comparative versus les comparateurs cliniquement pertinents et notamment le sunitinib, - et les seules données disponibles comparatives versus interféron en monothérapie, qui n'est plus une stratégie de référence, la Commission considère qu'AVASTIN (bevacizumab), associé à l'interféron, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.	Oui
VOTRIENT (pazopanib) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Votrient est indiqué en traitement de 1 ^{ère} ligne des cancers du rein avancés (RCC) [...]	23/09/2015 (réévaluation SMR)	Important	VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V , inexistante) dans la prise en charge du cancer du rein au stade avancé en première ligne	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que les recommandations de l'ESMO mentionnent NEXAVAR (sorafénib) comme une option de traitement en 1^{ère} ligne. Néanmoins dans la mesure où cette indication ne dispose pas d'AMM et qu'il existe des médicaments ayant des données plus robustes, ce médicament n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

► En seconde ligne de traitement après un traitement antérieur par cytokine

A ce stade de la stratégie thérapeutique, les comparateurs cliniquement pertinents de FOTIVDA sont les médicaments ayant une AMM chez les patients en échec à un traitement par cytokine.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
NEXAVAR (sorafénib) Bayer Pharma	Oui	NEXAVAR est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé <u>après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2</u> ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.	6/09/2006	Important	NEXAVAR apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) dans la prise en charge du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés inadaptés.	Oui
INLYTA (axitinib) Pfizer	Oui	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (CCR) <u>après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine.</u>	09/01/2013	Important	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans le traitement du cancer du rein avancé en deuxième ligne.	Oui

A noter que VOTRIENT (pazopanib) dispose également d'une AMM chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie. Dans son avis de réévaluation en date du 23 juin 2013, la commission de la Transparence avait conclu que le service médical rendu (SMR) restait insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale, en deuxième ligne de traitement du cancer du rein métastatique.

L'AMM de FOTIVDA, en deuxième ligne de traitement, est restreinte aux seuls patients en échec à un traitement par cytokine. De ce fait, les médicaments cités ci-dessous ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents en deuxième ligne de traitement puisque leur indication est validée chez des patients en échec à une thérapie par anti-VEGF (TKI) et conformément au profil des patients inclus dans les études pivots :

- AFINITOR (everolimus) : « cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF »
- CABOMETYX (cabozantinib) : « carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) »,
- OPDIVO (nivolumab) : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur ».

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités dans les tableaux sont tous cliniquement pertinents.

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
Pays-Bas	Evaluation en cours	/
Danemark		
Espagne		
Italie		
Norvège		
Autriche		
Suède		
Royaume-Uni		
Belgique		
Etats-Unis	Pris en charge par certaines assurances privées	AMM des Etats-Unis (Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé ayant déjà reçu un traitement anti-angiogénique)

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Dans le cadre de cette demande d'inscription, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude pivot (AV-951-09-301 ou TIVO-1) comparative versus sorafénib chez des patients naïfs de traitement ou ayant reçu un traitement systémique antérieur par cytokine.

Référence	A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1)
Type d'étude	Etude comparative de phase III, randomisée en ouvert.
Date durée de l'étude	Le recrutement des patients dans l'essai a eu lieu pendant la période de février à août 2010.
Objectif de l'étude	Établir la supériorité clinique ainsi que la sécurité d'emploi du tivozanib par rapport au sorafénib pour le traitement des carcinomes à cellules rénales (CCR) avancés.
MÉTHODE	
Principaux critères de sélection	<p>Principaux critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 18 ans. • Néphrectomie antérieure (totale ou partielle) • Confirmation histologique ou cytologique de CCR avec une composante de cellules claires • CCR récidivant ou métastatique. • Maladie mesurable (selon les critères RECIST V1) • Patients naïfs de traitement ou ayant reçu un traitement systémique antérieur pour maladie métastatique (immunothérapie, interféron-alpha, thérapie à base d'IL-2, chimiothérapie, hormonothérapie). Une thérapie systémique antérieure reçue comme traitement adjuvant à une néphrectomie fut assimilée à une thérapie antérieure en cas de rechute détectée dans les 6 mois suivant la fin du traitement. • Score ECOG de 0 ou 1 et espérance de vie \geq 3 mois • Fonctions rénale, hépatique et hématologique adéquates. <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thérapie antérieure ciblant le VEGF ou la voie mTOR • Tumeurs malignes primaires ou métastatiques du SNC. Les patients ayant des métastases cérébrales stables sans corticoïdes depuis plus de 3 mois sous traitement antérieur étaient éligibles. • Maladie cardiovasculaire sévère, notamment une hypertension artérielle non contrôlée, un infarctus du myocarde, angine de poitrine sévère ou instable ou des saignements sévères dans les 6 mois précédant la première dose de traitement. • Troubles thrombo-emboliques/vasculaires sévères dans les 6 mois précédant l'administration de la 1ère dose • Deuxième tumeur maligne primaire active • Grossesse • Antécédents de maladie immunosuppressive génétique ou acquise • Nécessité d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale.
Cadre et lieu de l'étude	L'étude a recruté 76 centres répartis dans 15 pays (Bulgarie, Canada, Chili, République tchèque, France, Hongrie, Inde, Italie, Pologne, Roumanie, Russie, Serbie, Royaume-Uni, Ukraine, États-Unis d'Amérique).
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none"> - groupe Tivozanib : 1,34 mg par voie orale sous forme d'une gélule prise une fois par jour pendant trois semaines suivie d'une fenêtre thérapeutique d'1 semaine, constituant un cycle de traitement. - groupe Sorafénib : 400 mg (2 x 200 mg) par voie orale sous forme de comprimés pris deux fois par jour en continu.

	<p>Les patients ont reçu le médicament de l'étude jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable, le décès ou toute autre raison d'interruption du médicament de l'étude.</p> <p>Les patients affectés au groupe sorafénib et dont la maladie avait progressé selon RECIST, avaient l'opportunité de recevoir le tivozanib dans le cadre de l'étude d'extension (étude AV-951-09-902) ou de recevoir la ligne de traitement suivante. Les patients dans le groupe tivozanib qui avaient progressé ne pouvaient pas permuter vers sorafénib mais recevaient la ligne de traitement suivante.</p> <p>Tous les patients ont été suivis pour le recueil d'informations pour les lignes de traitements ultérieures et la survie globale.</p>
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) de la maladie définie comme la durée écoulée entre la randomisation et la progression de la maladie documentée d'après un examen radiologique indépendant (ERI) en aveugle ou le décès quel qu'en soit la cause.
Critères de jugement secondaires	Les critères de jugement secondaires clés incluaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) d'après un examen radiologique indépendant, la qualité de vie relative à la santé (HRQoL) et les données de tolérance et de sécurité d'emploi.
Taille de l'échantillon	Groupe expérimental : Tivozanib (n = 260) groupe contrôle : Sorafénib (n = 257)
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés avec un ratio 1 :1 et une stratification par région géographique, nombre de traitements antérieurs pour maladie métastatique et nombre de sites métastatiques /organes envahis (1 or ≥ 2).
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les critères d'évaluation de l'efficacité ont été évalués en intention de traiter (ITT). La survie sans progression de la maladie a été comparée à l'aide d'un test log-rank (stratifié selon le nombre de traitements antérieurs et le nombre de sites métastatiques/organes envahis). La distribution de la survie sans progression de la maladie fut estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier, du risque relatif (Hazard Ratio ou HR) et l'intervalle de confiance associé à 95% (IC 95 %) a été déterminé à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox.</p> <p>Le taux de réponse objective (TRO) a été comparé à l'aide de la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel (stratification par nombre de traitements antérieurs et nombre de sites/organes métastatiques envahis).</p> <p>Des modèles d'effets mixtes avec répétition des mesures (Repeated Measures Mixed Effects, RMME) ont été adaptés pour évaluer les différences de qualité de vie relative à la santé (HRQoL) entre les groupes de traitement.</p> <p>La SSP médiane dans le groupe sorafénib est estimée à 6,7 mois. En supposant une valeur cible pour le HR à 0,70, ce qui équivaut à une réduction du risque de 30% de la SSP (médiane de 6,7 mois dans le groupe témoin sorafénib versus 9,7 mois dans le groupe tivozanib), l'étude aura plus de 90% de puissance à tester le régime de tivozanib par rapport au sorafénib en utilisant un test de log-rank bilatéral avec une valeur alpha de 5%.</p> <p>Un échantillon d'environ 500 patients (250 patients par bras de traitement) avec un total de 310 événements (décès ou progression) est requis pour l'analyse principale.</p>

RESULTATS :

► Caractéristiques des patients inclus

Entre février et août 2010, 517 patients ont été inclus : 260 dans le groupe tivozanib et 257 patients dans le groupe sorafénib).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement. Tous les patients avaient un bon état général ou un état général conservé (score de performance ECOG 0 ou 1 conformément aux critères d'inclusion) avec âge médian de 59 ans. Environ 70% des patients étaient naïfs de traitement (1ère ligne) et 30% avaient reçu un traitement antérieur (deuxième ligne) principalement par IFN-α (dans 90% des cas).

Tableau 1: Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'essai TIVO-1

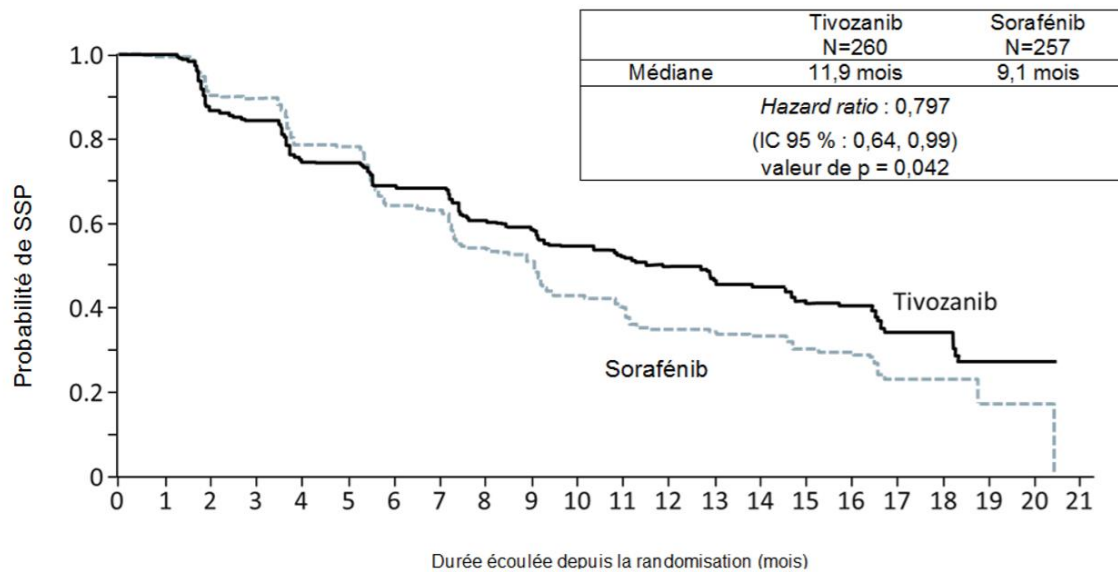
Caractéristique	Tivozanib (n = 260)		Sorafénib (n = 257)	
	Nombre	%	Nombre	%
Âge, années				
Médiane	59		59	
Min-max	23 à 83		23 à 85	
Sexe				
Masculin	185	71	189	73,5
Féminin	75	29	68	26,5
Origine ethnique/ethnicité				
Caucasienne	249	96	249	97
Asiatique	10	4	8	3
Noire	1	0,4	0	0
Durée écoulée entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude, années				
< 1	109	42	105	41
> 1	137	53	137	53
Sites métastatiques les plus fréquents				
Poumons	212	82	204	79
Ganglions lymphatiques	182	70	166	65
Glande surrénale	78	30	57	22
Foie	67	26	49	19
Os	61	23,5	52	20
Nombre d'organes envahis				
1	76	29	88	34
2	99	38	106	41
> 2	85	33	63	25,5
Score de performance ECOG				
0	116	45	139	54
1	144	55	118	46
Groupe de pronostic MSKCC				
Favorable	70	27	87	34
Intermédiaire	173	66,5	160	62
Médiocre	17	7,5	10	4
Thérapie systémique antérieure pour CCR métastatique				
0	181	70	182	71
1	78	30	75	30
Thérapie systémique antérieure				
Métastatique/Non résécable	49	19	55	22
Adjuvant	23	9	21	8
Néoadjuvant	1	0,4	0	0
Autre	7	2,7	6	2,3

► Critère de jugement principal

L'analyse finale de la PFS telle que prévue au protocole s'est faite après l'observation de 321 événements. D'après l'examen radiologique indépendant en aveugle, la médiane de survie sans progression a été de 11,9 mois dans le groupe tivozanib versus 9,1 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain absolu de 2,8 mois en faveur du tivozanib (HR = 0,797 ; IC 95 % [0,639 à 0,993] ; p = 0,042).

On note que les courbes se croisent au 5^{ème} mois.

Figure 1 : Survie sans progression, population (population ITT)



► **Critères de jugement secondaires non hiérarchisés**

- *taux de réponse objective*

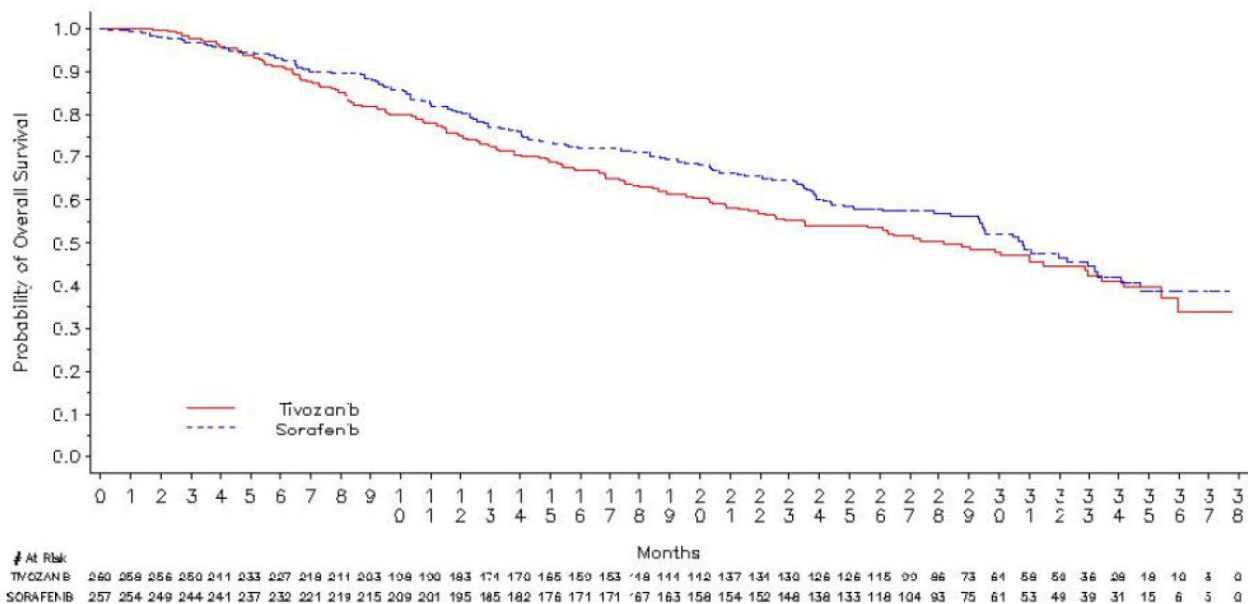
Le taux de réponse objective constitué majoritairement de réponse partielle a été plus élevé dans le groupe tivozanib comparé au sorafénib : 33,1% versus 23,3%, p = 0,014.

- *survie globale*

À la date d'analyse principale, 219 décès (42%) ont été recensés : 118 décès dans le groupe tivozanib et 101 dans le groupe sorafénib.

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 28,2 mois (IC95 % 22,5, 33,0) dans le groupe tivozanib versus 30,8 mois (IC95 % 28,4, 33,3) dans le groupe sorafénib (HR = 1,147, p = 0,276).

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT) dans l'étude TIVO-1



Le protocole de l'étude autorisait la permutation à sens unique des patients randomisés sous sorafénib vers tivozanib au moment de la progression, alors que les patients randomisés sous

tivozanib recevaient le choix thérapeutique du médecin autre que sorafénib au moment de la progression. Un total de 174 patients (75,7 %) dont la maladie a progressé sous sorafénib sont passés à un autre traitement ciblé, et la majorité d'entre eux (n=161, 70 %) a reçu le tivozanib.

Tableau 2 : Résumé de la ligne suivante de traitement dans l'étude TIVO-1

	Tivozanib (n = 260)	Sorafénib (n = 257)
Catégorie	Nombre (%)	Nombre (%)
Patients ayant interrompu leur participation au traitement de première ligne	211	230
Patients recevant une thérapie de ligne suivante	81 (38,4)	174 (75,7)
Tivozanib	NA	161
Autre inhibiteur du VEGF	19	2
Inhibiteur de mTOR	23	4
Autre	39	7
Aucune thérapie	130 (61,6)	56 (24,3)

NA : non applicable

- *Durée de la réponse*

La durée médiane de réponse selon l'examen radiologique indépendant a été de 15,0 mois sous tivozanib comparée à 12,9 mois sous sorafénib (HR= 0, 823 (IC 90% [0,488 ; 1,388])).

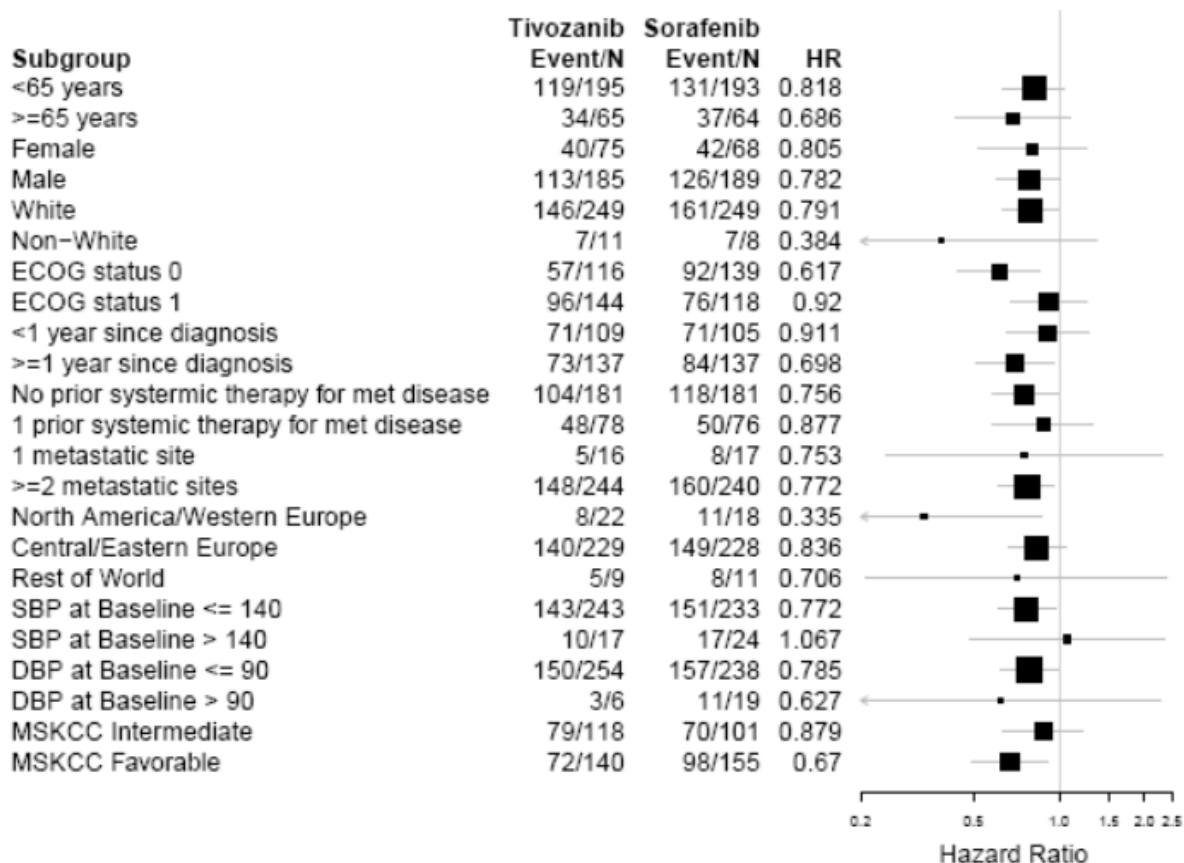
► **Autres résultats : analyses en sous-groupes**

Une analyse non stratifiée de la SSP dans les sous-groupes de patients non prétraités (correspondant à une première ligne) ou prétraités (seconde ligne) a suggéré les points suivants :

- dans le sous-groupe non-prétraité (n=362) : une médiane de SSP de 12,7 sous tivozanib versus 9,1 mois sous sorafénib (HR=0,756, IC95 % [0,580 ; 0,985]), soit une différence de 3,6 mois en faveur du tivozanib
- dans le sous-groupe prétraité (n=158) : aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la médiane de SSP (11,9 sous tivozanib versus 9,1 mois sous sorafénib (HR= 0,877 [0,587 ; 1,309], NS).

Le reste des analyses en sous-groupes sont rapportées ci-dessous.

Figure 4 : analyses en sous-groupes de la SSP dans la population PITT (Forest-plot)



Autres données

L'étude pivot a fait l'objet d'une phase d'extension (étude AV-951-09-902) qui a inclus une population hétérogène à la fois les patients randomisés et ayant terminé l'étude sans progression de leur maladie dans le groupe tivozanib et certains patients du groupe sorafénib ayant permuté suite à une progression de leur maladie. L'évaluation a été effectuée par l'investigateur sans évaluation radiologique indépendante.

Compte tenu de son caractère exploratoire, les données de cette phase ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'apport thérapeutique de tivozanib dans cette indication. Par conséquent, elles ne seront pas retenues.

08.2 Qualité de vie

S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 14,7% dans le groupe tivozanib et de 13,2% dans le groupe sorafénib.

L'incidence des EI graves a été de 28,6% dans le groupe tivozanib et de 21,8% dans le groupe sorafénib. Parmi ceux-là on note :

- des événements hémorragiques : 12,7% (33 patients) sous tivozanib dont 6 EIG et 7% (18 patients) sous sorafénib avec 0% EIG.
- l'ischémie cérébrovasculaire : 3,5% (9 patients) sous tivozanib et de 1,9% (5 patients) sous sorafénib. Il y eu 3 AVC ischémiques dans le groupe tivozanib et aucun dans le groupe sorafénib. L'incidence des événements thromboemboliques a été 2,3% (n=6) dans le groupe tivozanib et de 0,8% (n=2) dans le groupe sorafénib.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 64,1% dans le groupe tivozanib et de 70,4% dans le groupe sorafénib.

Les EI les plus fréquents sous tivozanib ont été une HTA (44,8%), une diarrhée (24,3%), une dysphonie (21,2%) et un syndrome main-pied (érythrodysthésie palmo-plantaire) (13,9%) tandis que les EI les plus fréquents sous sorafénib comprenaient un syndrome main-pied (54,1%), une HTA (35,4%), une diarrhée (33,1%) et une alopecie (21%).

8.3.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Hypertension artérielle Embolies artérielles et événements thrombotiques Embolies veineuses et événements thrombotiques Insuffisance cardiaque congestive Hémorragies Protéinurie Syndrome main-pied
Risques importants potentiels	Allongement de l'intervalle QT Hépatotoxicité Perforation gastro-intestinale et fistule Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) Altération de la fertilité Embryotoxicité Complications de la cicatrisation des plaies Erreur médicamenteuse
Informations manquantes	Utilisation lors de l'allaitement

08.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III ouverte, randomisée (1 :1), a comparé le tivozanib (FOTIVDA 1, 34 mg, 1 fois par jour pendant 3 semaines suivies de 1 semaine de repos) au sorafénib (NEXAVAR, 400 mg 2 fois par jour) chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires récidivant ou métastatique, naïfs de traitement ou ayant reçu un traitement systémique antérieur par cytokine.

Entre février et août 2010, 517 patients ont été inclus : 260 dans le groupe tivozanib et 257 patients dans le groupe sorafénib.

Un traitement antérieur ciblant le VEGF ou la protéine mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) n'était pas autorisé. Le protocole de l'étude autorisait la permutation à sens unique des patients randomisés sous sorafénib vers tivozanib au moment de la progression.

L'étude a inclus des patients ayant déjà tous subi une néphrectomie. Tous les patients avaient un bon état général ou un état général conservé (score de performance ECOG 0 ou 1) avec un âge médian de 59 ans. Environ 70% des patients n'avaient reçu aucune thérapie systémique antérieure et 30% avaient reçu un traitement antérieur principalement par IFN- α (dans 90% des cas).

L'analyse finale de la survie sans progression « PFS » (critère de jugement principal) a été réalisée après l'observation de 321 événements dans la population globale de l'étude (patients naïfs ou prétraités). D'après l'examen radiologique indépendant en aveugle, la médiane de survie sans progression a été de 11,9 mois dans le groupe tivozanib versus 9,1 mois dans le groupe sorafénib, soit un gain absolu de +2,8 mois en faveur du tivozanib (HR = 0,797 ; IC 95 % [0,639 à 0,993] ; p = 0,042). Un croisement des courbes de survie sans progression est noté au 5^{ème} mois.

À la date d'analyse principale, 219 décès (42%) ont été recensés : 118 décès dans le groupe tivozanib et 101 dans le groupe sorafénib.

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 28,2 mois (IC 95 % 22,5, 33,0) dans le groupe tivozanib versus 30,8 mois (IC 95 % 28,4, 33,3) dans le groupe sorafénib (HR = 1,147, p = 0,276).

Le taux de réponse objective constitué majoritairement de réponse partielle a été de 33,1% dans le groupe tivozanib versus 23,3% dans le groupe sorafénib. La durée médiane de réponse selon l'examen radiologique indépendant a été de 15,0 mois sous tivozanib versus 12,9 mois sous sorafénib.

Une analyse non stratifiée de la PFS dans les sous-groupes de patients non prétraités (correspondant au sous-groupe de première ligne) ou prétraités (sous-groupe de deuxième ligne) a suggéré les points suivants :

- dans le sous-groupe non-prétraité (n=362) : une médiane de SSP de 12,7 sous tivozanib versus 9,1 mois sous sorafénib (HR=0,756, IC95 % [0,580 ; 0,985]), soit une différence de 3,6 mois en faveur du tivozanib.
- dans le sous-groupe prétraité (n=158) : aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la médiane de SSP (11,9 sous tivozanib versus 9,1 mois sous sorafénib (HR= 0,877 [0,587 ; 1,309])).

La CT considère que le choix du comparateur sorafénib dans cette étude n'est pas adapté pour les raisons suivantes :

- la population incluse est hétérogène avec une majorité (70%) de patients en première ligne de traitement alors que l'indication AMM du comparateur sorafénib est limitée au traitement de seconde ligne,
- les recommandations notamment européennes⁵ préconisent en traitement de première ligne trois médicaments avec un grade 1 (le grade le plus élevé, fondé sur des études randomisées) et qui disposent d'une AMM en première ligne : sunitinib, bevacizumab (en association à l'interféron) et pazopanib,

- à la date de la réalisation de cette étude (février 2010 et août 2012), deux des trois médicaments cités ci-dessus disposaient déjà d'une AMM : sunitinib (11 janvier 2007) et bevacizumab (14 décembre 2007).

Par ailleurs, le résultat sur le critère de jugement principal, la survie sans progression, dans le sous-groupe de deuxième ligne n'a pas été concluant.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été de 14,7% dans le groupe tivozanib et de 13,2% dans le groupe sorafénib.

Les EI les plus fréquents sous tivozanib en comparaison au sorafénib ont été une hypertension (44,8% versus 35,4%), une dysphonie (21,2% versus 4,7%). A l'inverse, les EI plus fréquemment observés sous sorafénib ont été un syndrome main-pied (54,1% versus 13,9%), une diarrhée (33,1% versus 24,3%) et une alopécie (21% versus 2,3%).

A noter que parmi les risques importants identifiés au PGR figurent les embolies artérielles et événements thrombotiques.

Compte tenu des données disponibles démontrant une supériorité en termes de survie sans progression du tivozanib versus sorafénib dans une population hétérogène (1^{ère} et 2^{ème} ligne) alors que le comparateur choisi ne dispose pas d'AMM en première ligne de traitement du cancer rénal métastatique, l'impact sur la morbi-mortalité de FOTIVDA n'est pas démontré.

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

08.5 Programme d'études

Deux études sont actuellement en cours pour le tivozanib dans le carcinome à cellules rénales.

► TIVO-3

L'essai TIVO-3 (NCT02627963) est une étude multicentrique de phase III, randomisée, contrôlée, en ouvert, visant à comparer le tivozanib au sorafénib chez des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, réfractaire. Les premières données officielles sont actuellement attendues pour le 3^{ème} trimestre 2018.

TIVO-3 a inclus 322 patients atteints de CCR réfractaire à au moins deux lignes de traitement, incluant un VEGFR-TKI (autres que tivozanib et sorafénib). Les patients sont randomisés dans la proportion 1 :1 pour recevoir, soit le tivozanib, soit le sorafénib, sans croisement des patients entre les groupes. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie sans progression de la maladie. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la SG, le taux de réponse globale, la sécurité d'emploi et la tolérance.

► TiNivo

L'essai TiNivo (NCT03136627) de Phase I d'escalade de dose évalue actuellement le tivozanib en association au nivolumab dans le CCR avancé.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{5,6,7}

La prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. Elle permet de définir trois groupes pronostiques (favorable, intermédiaire ou mauvais) en fonction de critères cliniques et biologiques.

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. 2016

⁷ Bensalah K et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : cancer du rein. Progrès en Urologie 2016 ; 27 : S55-S66

Chez les patients en situation de pronostic bon ou intermédiaire, les traitements de 1^{ère} ligne sont :

- 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) constitue une option thérapeutique préférentielle selon les recommandations françaises (AFU), européennes (ESMO) et américaines (NCCN). Le cabozantinib (CABOMETYX) constitue également une option thérapeutique préférentielle à ce stade de la maladie. Cependant, en l'absence de donnée comparative, sa place vis-à-vis du nivolumab n'est pas connue. D'autres options peuvent être préconisées en seconde ligne : évérolimus et axitinib.

Le sorafénib dispose d'une AMM uniquement en cas d'échec aux cytokines (interféron ou IL2).

Place de FOTIVDA dans la stratégie thérapeutique

FOTIVDA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome à cellules rénales avancé (Cf. paragraphe 08.4).

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 maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en 1^{ère} et 2^{ème} ligne.
- ▶ FOTIVDA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome à cellules rénales avancé (Cf. paragraphe 08.4).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du rein à cellules claires au stade avancé,
- son incidence estimée à environ 13 000 nouveaux cas en 2015 en France,
- du besoin médical partiellement couvert,
- la difficulté de quantifier l'impact en termes de morbi-mortalité du fait du comparateur choisi dans l'étude (ne disposant pas d'AMM en première ligne de traitement du cancer rénal métastatique) et du profil des patients inclus (70% en première ligne).
- la transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée.
- il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

FOTIVDA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu :

- des données disponibles démontrant une supériorité en termes de survie sans progression du tivozanib versus sorafénib dans une population hétérogène (majoritairement en 1^{ère} ligne [70%]) alors que le comparateur choisi ne dispose pas d'AMM en première ligne de traitement du cancer rénal métastatique engendrant de ce fait,
- de l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet et la place de cette spécialité dans le traitement du cancer rénal métastatique.

Le service médical rendu par FOTIVDA est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication : « en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé .

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « « Fotivda est indiqué en traitement de première ligne chez des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales (CCR) avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé » et à la posologie de l'AMM.