

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **LENVIMA** (lenvatinib), inhibiteur de protéine kinase

#### **Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif**

#### L'essentiel

- ▶ LENVIMA a l'AMM dans le traitement du carcinome thyroïdien, localement avancé ou métastatique, différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif.
- ▶ Aucune étude comparative directe versus NEXAVAR (sorafénib) n'est disponible du fait de leur développement concomitant.
- ▶ Compte tenu de l'allongement de la survie sans progression en l'absence d'impact démontré sur la survie globale et du profil de tolérance, la sélection des patients justifiant d'un traitement systémique par LENVIMA doit prendre en compte différents critères dont la taille maximale des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et sa vitesse de progression.

#### Stratégie thérapeutique

- La prise en charge thérapeutique initiale des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde folliculaire est adaptée au niveau de risque, défini par la classification TNM, et par le type histologique de la tumeur :
  - la thyroïdectomie totale est le traitement de choix dans la majorité des cas ;
  - l'irathérapie (radiothérapie interne vectorisée par l'iode-131) n'est indiquée que chez les patients à haut risque et dans les formes métastatiques ;
  - la place de la radiothérapie externe est limitée et son indication, si elle se pose, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.
  - il n'y a pas d'indication de la chimiothérapie dans le traitement initial.Après thyroïdectomie totale, afin de pallier l'hypothyroïdie et freiner la sécrétion de TSH, la substitution hormonale est indispensable chez tous les patients qu'il y ait eu ou non un traitement radioisotopique complémentaire. Elle peut être substitutive ou frénatrice.
- Lorsque le cancer différencié de la thyroïde est réfractaire à l'iode radioactif, la prise en charge est la suivante :
  - les métastases de moins de 1 à 2 cm et qui sont peu évolutives relèvent d'un traitement freinateur de la TSH ;
  - les métastases réfractaires et évolutives de taille supérieure et qui ne correspondent pas aux indications des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, ablathérapie...) relèvent d'un traitement par inhibiteur multikinase.Parmi les traitements disponibles, NEXAVAR (sorafénib) est une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés selon différents critères dont la taille des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- Dans cette indication, LENVIMA est une alternative à NEXAVAR. C'est aussi une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR.
- Sa prescription doit être validée par un centre de référence ou de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

## Données cliniques

- Une étude de randomisée en double-aveugle, a comparé le lenvatinib (24 mg/j par voie orale) au placebo chez 392 patients ayant un cancer différencié de la thyroïde, principalement métastatique, en progression dans les 12 mois précédant l'inclusion et réfractaire à l'iode radioactif ou en progression malgré un traitement à l'iode 131. Près d'un quart avaient été traités antérieurement par un traitement ciblant le VEGF/VEGFR, principalement NEXAVAR.
- LENVIMA par rapport au placebo a montré :
  - une médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) plus longue : 18,3 *versus* 3,6 mois, soit un gain en valeur absolu de 14,7 mois (HR=0,21 ; IC95% [0,14 - 0,31] ; p<0,0001). L'analyse du sous-groupe des patients ayant déjà reçu une thérapie par anti-VEGF a suggéré que LENVIMA avait une efficacité comparable chez les patients en échec à ces traitements ;
  - un pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) de 64,8% (avec 1,5% de réponse complète) *versus* 1,5% (avec aucune réponse complète), p<0,0001 ;
  - une survie globale non différente lors de l'analyse principale (médiane de survie globale non atteinte dans les 2 groupes) ;
- Aucun recueil de données sur la présence de symptômes liés au carcinome thyroïdien différencié et sur la qualité de vie n'était prévu au protocole.
- Près de 17% des patients traités par LENVIMA ont arrêté le traitement pour événements indésirables ; les plus fréquents ont été : une protéinurie, une asthénie, une hypertension, un accident vasculaire cérébral, une diarrhée et une embolie pulmonaire. Environ 72% des patients traités par LENVIMA ont eu des événements indésirables de grade 3 ; les plus fréquents ont été une hypertension artérielle, une perte de poids, une protéinurie et une diarrhée. Des événements indésirables d'issue fatale ont été rapportés chez 20 patients du groupe LENVIMA (8%) dont 6 ont été considérés comme étant liés au traitement.
- Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5%) ayant entraîné des réductions de dose ont été une hypertension artérielle, une protéinurie, une diarrhée, une fatigue, une érythrodysesthésie palmo-plantaire, une perte de poids et une diminution de l'appétit.
- Une réduction de la posologie au cours de l'étude a concerné 78,5 % de l'effectif. Dans l'attente des résultats de l'étude comparant 24 mg à 14 ou 20 mg, la posologie optimale du LENVIMA reste à déterminer.
- Compte tenu des réserves méthodologiques, les résultats issus des comparaisons indirectes déposées sont de nature purement exploratoire et ne permettent pas de tirer de conclusions quant à l'apport de LENVIMA par rapport à NEXAVAR.

## Conditions particulières de prescription

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

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par LENVIMA est important.
- LENVIMA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et en progression, au même titre que NEXAVAR (sorafénib).
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 décembre 2015 (CT-14510) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \*\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »