



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 septembre 2006

**NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé**  
**B/112 (CIP: 376 137-2)**

**Laboratoire BAYER PHARMA**

sorafénib

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM : 19 juillet 2006

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

sorafénib

### 1.2. Originalité

Le sorafénib est un inhibiteur de protéines-kinases présentant un double mécanisme d'action : un effet antitumoral direct bloquant la prolifération cellulaire et un effet antitumoral associé à une action anti-angiogénèse.

### 1.3. Indication

NEXAVAR est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

### 1.4. Posologie

Le traitement par NEXAVAR doit être conduit par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses. La dose de NEXAVAR recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés à 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg). Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

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

#### Adaptations posologiques

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie de NEXAVAR peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament. Si une diminution de la dose s'avère nécessaire, la posologie de NEXAVAR sera ramenée à 2 comprimés à 200 mg une fois par jour.

*Chez les enfants* : NEXAVAR n'est pas recommandé chez les enfants (<18 ans) et les adolescents en raison du manque de données d'efficacité et de tolérance.

*Chez les sujets âgés* : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans).

*Chez les patients insuffisants rénaux* : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients nécessitant une dialyse.

*Chez les patients insuffisants hépatiques* : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2006

L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de protéines kinases
L01XE05	sorafénib

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicaments de comparaison

sunitinib (SUTENT)

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats de 2 études :

- une étude de phase II (étude 100391)
- une étude de Phase III (étude 11213)

#### Etude 100391

L'objectif de l'étude était d'évaluer la survie sans progression en comparaison au placebo chez des patients dont la maladie était considérée comme stable (réduction de la taille de la tumeur < 25%) après une phase d'induction de 3 mois par sorafénib.

#### **Méthodologie**

Etude de phase II, randomisée contrôlée ayant comparé sorafénib au placebo chez 569 patients atteints de tumeurs solides dont le carcinome rénal à un stade avancé.

Deux cent deux patients étaient atteints d'un carcinome rénal avancé réfractaire aux traitements conventionnels (interleukine 2 et interféron).

Au cours de la phase d'induction, tous les patients ayant un carcinome rénal (n=202) ont reçu 400 mg x2/j de sorafénib par voie orale pendant 3 mois.

A l'issue de cette phase, une évaluation de la réponse tumorale par imagerie a permis de séparer les patients en 2 groupes :

- non stabilisé (n=79) : poursuite du sorafénib. Ce groupe n'a pas été évalué.
- stabilisé (n=65) : randomisation en deux groupes, soit placebo (n=33) soit sorafénib (n=32).

#### **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

caractéristiques	Groupe sorafénib (n=32)	Groupe placebo (n=33)
Age moyen	58,4	56,7
Score ECOG <sup>1</sup>		
0	18/32 (56%)	18/33 (55%)
1	14/32 (44%)	15/33 (45%)
Risque pronostique		
Faible	13/32 (40%)	14/33 (42%)
intermédiaire	18/32 (56%)	15/33 (45%)
traitement antérieur par IL2 et/ou IFN	26/32 (81%)	28/33 (85%)

Le critère principal de jugement de l'étude était le taux de survie sans progression, défini par le pourcentage de patients avec une maladie stable ou répondant au traitement 12 semaines après la randomisation.

<sup>1</sup> L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4.

0 : activité normale sans restriction

1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulateur et capable de fournir un travail léger

2 : ambulateur et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps

3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise

4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

## **Résultats**

L'analyse de l'efficacité a porté sur le sous groupe des 65 patients randomisés (analyse en sous-groupe prévue par le protocole).

Après 3 mois de traitement, le taux de survie sans progression de la maladie a été de 50% (16/32) dans le groupe sorafénib versus 18% (6/33) dans le groupe placebo,  $p=0,0077$ .

La durée médiane de survie sans progression a été de 5,4 mois sous sorafénib versus 1,3 mois sous placebo,  $p=0,0001$ .

## **Tolérance**

Au cours de la phase d'induction de 12 semaines, les événements indésirables les plus fréquents ont été d'ordre cardiovasculaire (35% d'hypertension), dermatologique (60% de syndrome main-pied, 62% d'éruption, desquamation, 50% d'alopécie), gastro-intestinaux (46% de diarrhées, 27% de stomatite), 55% de fatigue.

Après 12 semaines de traitement, les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- perte de poids : 25% dans le groupe sorafénib versus 6% dans le groupe placebo
- syndrome main-pied : 19% dans le groupe sorafénib versus 15% dans le groupe placebo
- diarrhée : 41% dans le groupe sorafénib versus 24% dans le groupe placebo
- nausées : 19% dans le groupe sorafénib versus 9% dans le groupe placebo
- vomissements : 16% dans le groupe sorafénib versus 6% dans le groupe placebo

## **Conclusion**

Cette étude a montré une augmentation statistiquement significative du taux de survie sans progression chez les patients randomisés pour continuer le traitement par le sorafénib après une période initiale d'induction de 12 semaines ayant entraîné leur stabilisation. 12 semaines après la randomisation des patients répondeurs, une survie sans progression de la maladie a été observée chez 50% des patients du groupe sorafénib (16/32) versus 18% des patients (6/33) dans le groupe placebo ( $p=0,0077$ ).

La durée médiane de survie sans progression a été de 5,4 mois sous sorafénib versus 1,3 mois sous placebo ( $p=0,0001$ ).

## **Etude 11213 (non publiée)**

### **Méthodologie**

Etude randomisée ayant comparé l'efficacité et la tolérance du sorafénib en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (après échec de l'immunothérapie) à la posologie de 400 mg x 2/j à celles du placebo chez 903 patients ayant un carcinome rénal avancé (non résécable et/ou métastatique) : 451 patients ont reçu le sorafénib et 452 le placebo.

La survie globale et la survie sans progression ont été les critères principaux de jugement.

Le protocole prévoyait :

- que les patients sous placebo ne devaient pas permuter vers le groupe sorafénib ;
- Pour l'évaluation de la survie sans progression :
- une seule analyse lorsque environ 363 événements de progression ou décès seraient observés ;
- Pour l'évaluation de la survie globale :
- une analyse intermédiaire lors de la survenue de 270 décès ;
  - l'analyse finale<sup>2</sup> lors de la survenue de 540 décès.

Les critères secondaires ont été les taux de réponses objectives et la qualité de vie<sup>3</sup>.

---

<sup>2</sup> Avec un risque de première espèce alpha de 0,04 (test bilatéral), 540 événements donneraient une puissance statistique à l'essai d'environ 90 % pour détecter une augmentation de 33,3 % du taux de survie globale.

## **Résultats**

L'âge moyen des patients était de 59 ans.

La majorité avait un score ECOG égal à 0 ou 1 et ont reçu en pré-traitement de l'interleukine 2 ou de l'interféron alpha.

99,8% des patients avaient un score pronostic de leur maladie bon ou intermédiaire.

### **Analyse de la survie sans progression**

- Une première analyse fondée sur l'imagerie radiologique a été réalisée chez les 769 premiers patients (384 patients dans le groupe sorafénib et 385 dans le groupe placebo).

La survie sans progression a été de 167 jours (5,5 mois) (IC<sub>95%</sub> :139-174) dans le groupe sorafénib versus 84 jours (2,8 mois) (IC<sub>95%</sub> : 78-91) sous placebo, RR = 0,44, p < 0,000001.

- Une autre analyse a été réalisée sur la base des évaluations par l'investigateur chez l'ensemble des patients (n=903). La survie médiane sans progression a été de 168 jours (soit 5,6 mois) pour les patients traités par le sorafénib versus 84 jours (soit 2,8 mois) chez les patients sous placebo (RR = 0,51, p < 10<sup>-6</sup>).

### **Analyse de la survie globale**

Compte tenu des résultats sur la survie sans progression observés chez les patients traités par le sorafénib, le plan de l'étude a été modifié pour permettre aux patients qui avaient jusque là reçu le placebo de passer au traitement par sorafénib. Deux cent seize patients du groupe placebo (56%) sont passés dans le groupe traité par sorafénib. (amendement au protocole).

Selon une analyse intermédiaire réalisée avant la substitution, la médiane de survie globale a été de 14,7 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe sorafénib.

Les résultats d'une seconde analyse intermédiaire de la survie globale avec les patients du groupe placebo ayant reçu du sorafénib ont été fournis. Ces résultats ne peuvent être retenus en l'état qu'à titre informatif, du fait qu'une partie des patients du groupe placebo a reçu du sorafénib selon leur libre choix.

### **• Taux de réponse tumorale**

Dans le groupe NEXAVAR, 1 patient a eu une réponse complète, 43 patients (9,5%) une réponse partielle et 333 patients (73,8%) ont eu une stabilisation de leur maladie.

Dans le groupe placebo, 8 patients (1,8%) ont eu une réponse partielle, une stabilisation de la maladie a été observée chez 239 patients (52,9%).

### **• Qualité de vie**

A 24 semaines de traitement, une amélioration du score FKSI-10 a été observée chez 44% des patients sous sorafénib contre 22% des patients du groupe placebo.

A 24 semaines de traitement, une amélioration du score FACT-G a été observée chez 47% des patients versus 21% des patients du groupe placebo.

---

<sup>3</sup> mesurée en utilisant le score FKSI-10 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index) qui évalue 10 symptômes et inquiétudes chez des patients atteints de cancer du rein (tels que la douleur, la fatigue, le manque de souffle, la crainte que l'état de santé ne se détériore) et le FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General)

### Tolérance

La tolérance a été évaluée chez 902 patients.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été d'ordre dermatologique (éruption/desquamation, syndrome main-pied), cardiovasculaire (hypertension) et gastro-intestinal.

La fréquence des effets indésirables de grade 3-4 a été de 38% dans le groupe sorafénib et de 28% dans le groupe placebo. L'effet indésirable de grade 3-4 le plus fréquent a été le syndrome main-pied rapporté chez 5,5% des patients traités par le sorafénib versus 0 % dans le groupe placebo.

Les effets indésirables graves ont entraîné un arrêt de traitement chez 10,2% des patients du groupe traité par sorafénib (n=46) et dans 8,2% des patients du groupe placebo.

### Conclusion

Dans une étude de phase III réalisée uniquement chez des patients (n=903) atteints d'un carcinome rénal avancé (non résécable et/ou métastatique) de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par interféron alpha ou interleukine 2, NEXAVAR a augmenté le taux de survie sans progression d'environ 3 mois en comparaison au placebo (5,6 mois versus 2,8 mois dans le groupe placebo,  $p < 10^{-6}$ ).

Selon une analyse intermédiaire de la survie réalisée avant la substitution (216 patients du groupe placebo sont passés dans le groupe sorafénib), la médiane de survie globale a été de 14,7 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe sorafénib.

L'analyse finale de la survie globale n'est pas disponible.

Les effets indésirables les plus fréquents observés sous NEXAVAR ont été d'ordre dermatologique, cardiovasculaire et gastro intestinal.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le carcinome rénal est le plus fréquent des cancers rénaux. Il engage le pronostic vital. Les signes urologiques (hématurie, douleurs lombaires) et les signes généraux (amaigrissement, état fébrile) en constituent les signes cliniques les plus fréquents.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de seconde ligne.

Il existe une alternative médicamenteuse, le sunitinib (SUTENT).

#### Intérêt de santé publique

Le carcinome rénal avancé représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des résultats des études cliniques :

-il est attendu de la part de NEXAVAR un impact théorique modéré sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, et ce malgré l'absence de démonstration sur la survie globale. Compte tenu de la population très restreinte des patients concernés, l'impact attendu en pratique sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, à l'échelle populationnelle, ne peut être que faible.

-NEXAVAR peut apporter une réponse partielle au besoin de santé publique.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour NEXAVAR. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### Prise en charge des carcinomes rénaux au stade avancé<sup>4</sup>

L'objectif d'un traitement chez des patients au stade métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Jusqu'ici, aucun traitement n'a démontré qu'il améliorerait la qualité de vie car peu d'études ont été réalisées avec cet objectif.

Le traitement médical de référence en phase métastatique est l'immunothérapie (interféron et interleukine 2). Par ailleurs, la néphrectomie, chez des patients traités par interféron a un avantage en durée de survie chez les patients porteurs de métastases. En effet, la réalisation d'une néphrectomie chez des patients en bon état général et traités par interféron est susceptible d'améliorer significativement la survie des patients.<sup>5</sup>

La chimiothérapie par cytotoxiques est peu efficace. Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice de la chimiothérapie en survie par rapport à un groupe contrôle.

<sup>4</sup> Arnaud Méjean et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie (2004), 14, 997-1035

<sup>5</sup> Etude Flanigan (2001) menée chez 241 patients, gain de 3 mois en survie globale  
Etude Mickish (2001) menée chez 85 patients, gain de 8 mois en survie globale

Ainsi, avec un bénéfice modeste mais réel, l'interféron est l'un des traitements standard du carcinome rénal en phase métastatique. L'interféron produit des effets indésirables gênants mais peu graves tels que frissons, fièvre (syndrome grippal).

En revanche, aucune étude n'a démontré un avantage en survie du fait de l'utilisation de l'interleukine 2.

#### Place de NEXAVAR dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique après échec d'un traitement par immunothérapie, le sorafénib, au même titre que le sunitinib, constitue une nouvelle modalité de prise en charge des carcinomes rénaux en 2<sup>ème</sup> ligne.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de NEXAVAR est représentée par les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2.

La population peut être estimée à partir des données suivantes :

- en France, le cancer du rein représente plus de 8 000 nouveaux cas par an.
- le carcinome rénal représente 85%<sup>6</sup> des cancers du rein, soit 6 800 cas par an.
- 50% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique d'emblée<sup>7</sup>. Un tiers des patients évolueront vers un stade avancé ou métastatique<sup>8</sup>.

Au total, les stades avancés et métastatiques représentent 5 440 patients.

- Environ 90% de ces patients reçoivent une immunothérapie et 70% d'entre eux sont en échec

Au total, la population cible de NEXAVAR est estimée à environ 3 400 cas par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%.

---

<sup>6</sup> EMEA – public summary of positive opinion for orphan designation of sorafenib tosylate for the treatment of renal cell carcinoma

<sup>7</sup> Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2001; 13: 199-203.

Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, Mulders PF. Immunotherapy for renal cell carcinoma. Eur Urol 2003; 44: 65-75.

<sup>8</sup> Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2001; 13: 199-203.