

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 4 novembre 2015
a fait l'objet d'une audition le 2 décembre 2015*

lenvatinib**LENVIMA 4 mg, gélule**

B/30 (CIP : 34009 300 189 4 1)

LENVIMA 10 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 300 189 5 8)

Laboratoire EISAI SAS

DCI	lenvatinib
Code ATC (2013)	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	« LENVIMA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif. »

SMR	Important
ASMR	<p>Considérant,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence, de démonstration de gain en survie globale et de donnée de qualité de vie, - une toxicité préoccupante avec notamment une fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 et des événements indésirables d'issue fatale, <p>mais compte tenu de l'allongement de la médiane de survie sans progression (14,7 mois) chez des patients à un stade avancé de la maladie,</p> <p>la Commission de la transparence considère que LENVIMA (lenvatinib) 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).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au total, LENVIMA (lenvatinib) se situe aujourd'hui comme une alternative à NEXAVAR (sorafénib), en première intention, dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, en progression, chez des patients sélectionnés (cf critères décrits). LENVIMA (lenvatinib) constitue également une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date : 28/05/2015
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 Statut de médicament orphelin en Europe dans le « traitement du cancer thyroïdien papillaire et folliculaire » (26/04/2013) Engagements dans le cadre de l'AMM : le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude pour évaluer l'efficacité et la tolérance de LENVIMA à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée dans le RCP.
Classification ATC	2014 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE29 lenvatinib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités d'un inhibiteur de tyrosine kinase administré par voie orale pour le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

Le lenvatinib est un inhibiteur des récepteurs tyrosine kinase (RTK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (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.

Du 16 avril 2015 au 21 septembre 2015, LENVIMA a été disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte dans le traitement des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression. Le traitement antérieur, pour ce stade, devait avoir fait appel au sorafénib (NEXAVAR), sauf en cas de contre-indication. Initialement, le laboratoire avait revendiqué une indication plus large pour inclure les patients non prétraités par sorafénib en cas de nécessité d'obtenir une réponse tumorale rapide. Le Groupe de travail des médicaments en oncologie et hématologie (GTOH) de l'ANSM a émis un avis défavorable à l'utilisation préférentielle du lenvatinib versus le sorafénib pour les patients « nécessitant une réponse tumorale rapide » en l'absence de données dans l'étude pivot SELECT¹.

¹ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6ac2e10f3a1fbbea7b35deac58eef1e.pdf

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LENVIMA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif. »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 24 mg en une prise par jour. Si nécessaire, la dose quotidienne doit être modifiée conformément aux recommandations relatives aux adaptations de la dose et à la gestion des toxicités (voir rubrique Adaptations posologiques ci-dessous).

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.

Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption, une adaptation de la dose ou l'arrêt du traitement par le lenvatinib (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables légers à modérés (par exemple de grade 1 ou 2) ne nécessitent généralement pas l'interruption du traitement par le lenvatinib, sauf s'ils sont intolérables pour le patient malgré une prise en charge optimale.

En cas d'effets indésirables sévères (par exemple de grade 3) ou intolérables, le traitement par lenvatinib doit être interrompu jusqu'à la résolution ou la régression de l'effet indésirable ; le traitement doit ensuite être repris à dose réduite, comme recommandé dans le tableau 1.

Le traitement doit être arrêté en cas d'effets indésirables engageant le pronostic vital (par exemple de grade 4), à l'exception des anomalies des paramètres biologiques jugées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui dans ce cas, doivent être gérées comme des effets indésirables graves (par exemple de grade 3).

Les grades sont basés sur les Critères communs de terminologie pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).

Un traitement médical optimal des nausées, des vomissements et de la diarrhée doit être instauré avant toute interruption du traitement ou réduction de la dose de lenvatinib. La toxicité gastro-intestinale doit être gérée activement afin de réduire le risque de développement d'une atteinte ou d'une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4, Insuffisance rénale et atteinte rénale).

Tableau 1. Modifications de la dose quotidienne recommandée

Palier de dose	Dose quotidienne	Nombre de gélules
Dose quotidienne recommandée	24 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg + une gélule de 4 mg
Première réduction de dose	20 mg par voie orale une fois par jour	Deux gélules de 10 mg
Deuxième réduction de dose	14 mg par voie orale une fois par jour	Une gélule de 10 mg + une gélule de 4 mg
Troisième réduction de dose	10 mg par voie orale une fois par jour ^a	Une gélule de 10 mg

^a : Les données concernant les doses inférieures à 10 mg étant limitées, les réductions de dose supplémentaires doivent être envisagées au cas par cas.

Populations particulières

Les patients âgés de 75 ans et plus, les patients asiatiques, les patients présentant des comorbidités (telles qu'une hypertension artérielle et une insuffisance hépatique ou rénale) ou les patients dont le poids est inférieur à 60 kg semblent présenter une moindre tolérance au lenvatinib (voir rubrique 4.8, Autres populations particulières). Le traitement doit être instauré à la dose recommandée de 24 mg chez tous les patients à l'exception de ceux qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale sévère (voir ci-dessous). La posologie initiale doit ensuite être adaptée en fonction de la tolérance individuelle.

Hypertension artérielle

La pression artérielle doit être bien équilibrée avant le traitement par le lenvatinib et doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Sur la base de la fonction hépatique, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle.

Insuffisance rénale

Sur la base de la fonction rénale, aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose initiale recommandée est de 14 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. D'autres adaptations posologiques peuvent être nécessaires en fonction de la tolérance individuelle. Il n'a pas été mené d'études chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ; par conséquent, l'utilisation du lenvatinib chez ces patients n'est pas recommandée.

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'âge. Les données concernant l'utilisation chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées.

Population pédiatrique

Le lenvatinib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison de signaux de sécurité identifiés dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3). La sécurité et l'efficacité du lenvatinib chez les enfants âgés de plus de 2 ans et de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Origine ethnique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir rubrique 5.2). Les données concernant l'utilisation chez les patients d'origine ethnique autres que caucasienne ou asiatique sont limitées.

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules doivent être prises à peu près à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Elles doivent être avalées entières avec de l'eau. Les aidants ne doivent pas ouvrir la gélule afin d'éviter tout contact répété avec le contenu de la gélule. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE²

Le cancer de la thyroïde représente 1% de l'ensemble des cancers. Il y a eu 8 211 nouveaux cas en France en 2012 et son incidence est en augmentation chez les femmes.

Il existe plusieurs types histologiques de cancer de la thyroïde. Les trois principales formes histologiques sont les formes différenciées (qui représentent plus de 90% des cas), les formes médullaires (4%) et les formes anaplasiques (2%).

Les cancers différenciés de la thyroïde (issus de cellules folliculaires) sont de bon pronostic (survie relative à 5 ans proche de 95%) et comportent :

- des formes papillaires (80% des cas) ;
- des formes folliculaires/vésiculaires (10% des cas) y compris le cancer à cellules de Hürthle considéré comme une variante bien que son pronostic soit plus péjoratif³ et qu'il soit moins sensible au traitement par l'iode 131;
- des formes histologiques rares qui ont un pronostic plus péjoratif.

La prise en charge thérapeutique initiale des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est adaptée au niveau du 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 systématiquement 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 (RCP).
- il n'y a pas d'indication de la chimiothérapie dans le traitement initial.

Après thyroïdectomie totale, la substitution hormonale, pour pallier l'hypothyroïdie et freiner la sécrétion de la TSH, est indispensable pour tous les patients qu'il y ait eu ou non traitement radio-isotopique complémentaire. Elle peut être substitutive ou frénatrice.

En général, les formes papillaires ont un bon pronostic avec une survie à 5 ans d'environ 98%. Bien que la plupart des formes papillaires soient traitées avec succès par la chirurgie, l'irathérapie et l'hormonothérapie thyroïdienne, la rechute survient chez 5 à 20% des patients. Les métastases à distance surviennent chez moins de 10% des patients. Les métastases des cancers différenciés de la thyroïde peuvent être ganglionnaires, pulmonaires et osseuses. Lorsque l'extension métastatique de la maladie s'associe au caractère réfractaire à l'iode radioactif, le taux de survie chute avec une survie médiane estimée à 6 ans⁴. Différents traitements locaux sont envisagés (chirurgie, radiothérapie, ablation thermique...) pour les métastases réfractaires de taille supérieure à 2 cm et évolutives.

Avant l'obtention de l'AMM de NEXAVAR (sorafénib) en mai 2014 dans le traitement du cancer différencié de la thyroïde, puis de LENVIMA (lenvatinib) un an plus tard, l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase (en dehors de l'AMM) était déjà citée par les recommandations NCCN 2014.

² Guide ALD Cancer de la thyroïde, HAS, mai 2010

³ NCCN 2014 Thyroid carcinoma

⁴ Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8) : 2892-9

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Un autre inhibiteur de tyrosine kinase, NEXAVAR, est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif depuis le 23/05/2014. Le développement de LENVIMA a eu lieu parallèlement à celui de NEXAVAR.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT *	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
NEXAVAR (sorafénib) Bayer	Oui	Carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.	03/06/2015	Important	Considérant l'absence de démonstration de gain en survie globale et une détérioration de la qualité de vie mais compte tenu de l'allongement de la médiane de survie sans progression de 5 mois (critère principal) et de l'absence d'alternative thérapeutique validée par l'AMM, la Commission de la transparence considère que NEXAVAR (sorafénib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.	Oui

* classe pharmaco thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent : le sorafénib (NEXAVAR).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	Oui (13 février 2015)	"LENVIMA is indicated for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC)."

► Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Angleterre	Evaluation en cours	dérogatoire via les Cancer Drugs Fund
Italie	Evaluation en cours	
Suède	Evaluation en cours	
Norvège	Evaluation en cours	
USA	Oui	
Japon	Oui	
Allemagne	Evaluation en cours par le G-BA	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

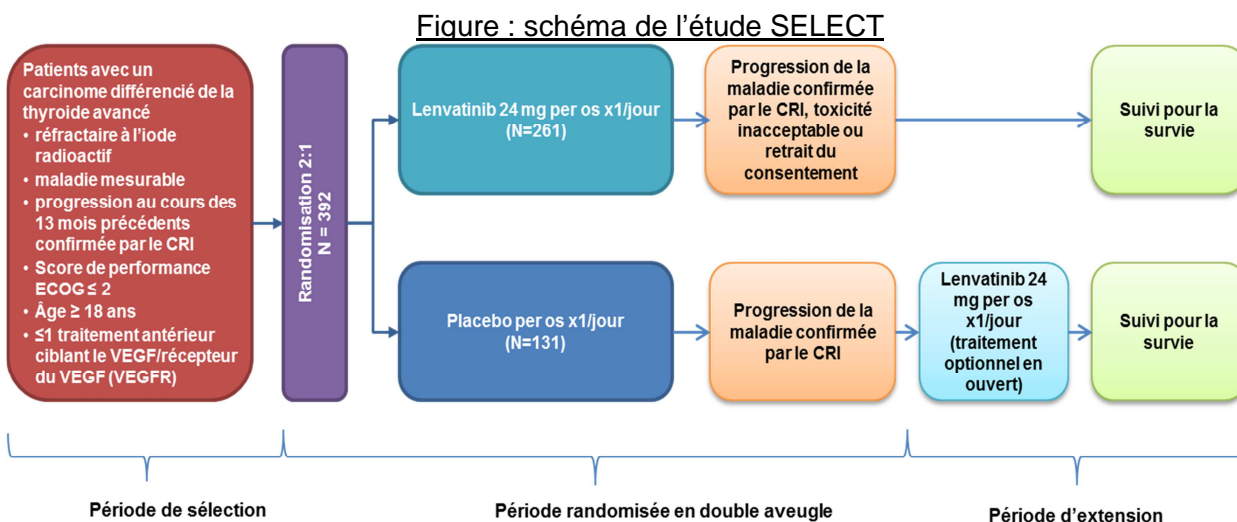
A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni l'étude pivot SELECT (étude 303) décrite ci-après. Des données de comparaisons indirectes sont également disponibles.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude SELECT

Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle versus placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de LENVIMA (lenvatinib) à la posologie de 24 mg par jour chez des patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle ou peu différencié), avancé, avec rechute cervicale ou métastases à distance, réfractaire à l'iode radioactif et progressif.

L'étude était composée de 3 périodes : une période de sélection des patients (période de pré-randomisation), une période randomisée en double aveugle et une période d'extension en ouvert.



CRI : comité de relecture indépendant

La méthodologie de l'étude SELECT est décrite dans le tableau ci-dessous.

<p>Parmi les critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - adultes ≥ 18 ans avec un diagnostic de carcinome différencié de la thyroïde confirmé par histologie ou cytologie, papillaire ou folliculaire (y compris à cellules de Hürthle) ou peu différencié, confirmé par histologie ou cytologie - maladie mesurable confirmée par le comité de relecture indépendant, - progression de la maladie, évaluée par tomodensitométrie et/ou IRM selon les critères RECIST version 1.1, au cours des 12 mois précédents et confirmée par examen radiographique centralisé - cancer réfractaire/résistant à l'iode radioactif comme défini par au moins l'un des critères suivants; <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 lésion mesurable n'ayant pas démontré de concentration de l'iode radioactif lors d'un examen scintigraphique, ▪ ≥ 1 lésion mesurable ayant progressé, selon les critères RECIST version 1.1, au cours des 12 mois après un traitement par iode radioactif, malgré la démonstration de l'avidité pour l'iode radioactif par scintigraphie lors du traitement; ces patients n'étaient pas éligibles pour une possible chirurgie curative, ▪ activité cumulée d'iode radioactif > 600 mCi ou 22 GBq, avec la dernière activité administrée ≥ 6 mois avant l'entrée dans l'étude. - score de performance ECOG ≤ 2 - ne pas avoir reçu plus d'un traitement antérieur ciblant le VEGF ou le VEGFR (par exemple, sorafénib, sunitinib, pazopanib) - patients avec des antécédents de métastases cérébrales, ayant terminé une radiothérapie, une radiochirurgie stéréotaxique ou une résection chirurgicale complète de la totalité des lésions cérébrales, étaient éligibles s'ils demeuraient cliniquement stables, étaient asymptomatiques et n'étaient plus traités par corticoïdes depuis au moins un mois. - patients qui recevaient un traitement supprimeur par la thyroxine et dont les taux de TSH (thyroid stimulating hormone) étaient $\leq 5,50$ μUI/mL). Chez les patients qui toléraient le traitement, la dose de thyroxine devait être modifiée afin d'atteindre une suppression de TSH (TSH $< 0,50$ μUI/mL); la dose de thyroxine pouvait être changée concomitamment à l'initiation du lenvatinib ; - patients avec des toxicités reliées aux radiations ou à la chimiothérapie de grade < 2, excepté pour l'alopecie et l'infertilité, - pression artérielle contrôlée de manière adéquate avec ou sans traitements antihypertenseurs, définie par une pression artérielle $\leq 150/90$ mmHg lors du screening et aucune modification des traitements antihypertenseurs au cours de la semaine précédant J1 du cycle 1, - fonction rénale, hépatique, moelle osseuse et paramètres de la coagulation adéquats,
<p>Parmi les critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - carcinome anaplasique ou médullaire de la thyroïde - autre traitement concomitant pour le carcinome différencié de la thyroïde, excepté un traitement hormonal supprimeur de la TSH - Insuffisance cardiovasculaire significative : antécédent d'insuffisance cardiaque congestive de classe \geq II selon la New York Heart Association (NYHA), angor instable, infarctus du myocarde, ou accident vasculaire cérébral dans les 6 mois avant l'administration de la première dose de traitement, ou arythmie cardiaque nécessitant un traitement médical - Allongement de l'intervalle QTc > 480 ms démontré par un ECG répété ou une anomalie cliniquement significative à l'ECG
<p>Déroulement de l'étude / Groupes de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Période de pré-randomisation - Période randomisée en double aveugle : les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 à l'un des 2 groupes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ groupe LENVIMA : lenvatinib 24 mg (2 gélules à 10 mg et une à 4 mg) en une prise par jour par voie orale ▪ groupe placebo : placebo une fois par jour par voie orale. Le cross over était autorisé après confirmation de la progression par le comité de relecture indépendant. <p>La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Europe versus Amérique du Nord versus autre), l'antécédent de traitement ciblant le VEGF ou le récepteur du VEGF (VEGFR) (0 versus 1) et l'âge (≤ 65 ans versus > 65 ans).</p> <p>Les patients poursuivaient le traitement en aveugle jusqu'à la progression de la maladie (confirmée par le CRI), la survenue d'une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement.</p> <p>Les patients qui arrêtaient leur traitement pour cause de progression de la maladie entraient dans la période d'extension. Ceux qui arrêtaient leur traitement pour une autre raison étaient suivis jusqu'à la progression de la maladie ou l'initiation d'un autre traitement anticancéreux.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période d'extension incluant une période optionnelle de traitement par lenvatinib en ouvert et une période de suivi <p>A la date de cut-off pour l'analyse principale, tous les patients entraient dans la période d'extension en ouvert (levée de l'aveugle).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients randomisés dans le groupe lenvatinib qui avaient poursuivi leur traitement jusqu'à la date de l'analyse principale et qui n'avaient pas présenté de progression de leur maladie pouvaient continuer le traitement par lenvatinib en ouvert à la même dose, selon l'avis de l'investigateur.

	<ul style="list-style-type: none"> - Les patients randomisés dans le groupe placebo : <ul style="list-style-type: none"> - qui présentaient une progression de la maladie (confirmée par le CRI), pouvaient être traités par lenvatinib en ouvert (cross-over) à la posologie de 24 ou 20 mg ; - qui étaient toujours sous placebo au moment de la levée de l'aveugle pouvaient initier un traitement par lenvatinib en ouvert, à cette date ou à la date de progression de la maladie. <p>Les patients qui avaient présenté une progression de la maladie pendant la période randomisée en double aveugle et qui n'étaient pas entrés dans la phase de traitement par lenvatinib en ouvert, ainsi que l'ensemble des patients qui avaient arrêté leur traitement par lenvatinib, entraient dans la phase de suivi pour la survie.</p>
Critère de jugement principal	survie sans progression (SSP) définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de documentation de la première progression de la maladie ou du décès, quel que soit l'événement survenant le premier et évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) selon les critères RECIST version 1.1.
Parmi les critères de jugement secondaires	Les critères suivants étaient hiérarchisés : <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de réponse objective, défini par la proportion de patients ayant présenté comme meilleure réponse objective une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), comme déterminé par le CRI. Les patients qui ne présentaient pas d'évaluation de la réponse tumorale, quelle qu'en soit la cause, étaient considérés comme étant non répondeurs - survie globale (SG), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès, quelle qu'en soit la cause
Calcul du nombre de sujets nécessaires / analyse statistique	<p>Les hypothèses retenues pour le calcul de la taille de l'échantillon ont été les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la survie sans progression suit une distribution exponentielle, - le HR attendu de progression ou de décès est de 0,5714, correspondant à une amélioration de 75% de la médiane de survie sans progression en faveur du groupe lenvatinib (médiane supposée de 14 mois) par rapport au placebo (médiane supposée de 8 mois) - un risque alpha bilatéral de 0,01, - une puissance de 90%, - un taux mensuel de recrutement de 20 patients. <p>Au total, 360 patients devaient être randomisés selon un ratio 2 :1 dans le groupe lenvatinib et dans le groupe placebo respectivement, en tenant compte d'un pourcentage de sorties d'étude de 10%.</p> <p>L'analyse principale de la SSP devait être réalisée après l'obtention de 214 événements (progression ou décès avant progression). La supériorité de lenvatinib sur le placebo était évaluée par le test du Log-rank stratifié selon les 3 facteurs de stratification de la randomisation au seuil bilatéral de 0,01.</p> <p>L'analyse de la survie globale était prévue à la date de l'analyse principale de la SSP (analyse finale). A cette date, il était attendu que 106 décès soient observés, et ce avant le possible cross-over du placebo vers le lenvatinib.</p>

Résultats

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, entre le 26/07/2011 et 15/11/2013, 612 patients ont été sélectionnés dont 392 ont été randomisés (261 dans le groupe lenvatinib et 131 patients dans le groupe placebo).

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 63 ans et 60,2% étaient âgés d'au plus 65 ans. La majorité des patients (66,1%) avaient un carcinome différencié papillaire. Un carcinome différencié folliculaire était observé chez 33,9% des patients avec 14,8% de cellules de Hürthle et 3,8% de cellules claires. Le délai médian entre le diagnostic initial de la maladie et la randomisation était de 67,5 mois. Le délai médian entre la progression la plus récente et la randomisation était de 0,9 mois.

Les patients étaient majoritairement en bon état général (score de performance ECOG 0 : 54,1% ; ECOG 1 : 42,1%, ECOG 2 : 3,6% et ECOG 3 : 0,3%). La majorité des patients (99%) avait des métastases à distance. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient : les poumons (89,3%), les ganglions lymphatiques (51,5%), les os (38,8%), le foie (18,1%) et la plèvre (16,3%).

Les patients avaient antérieurement bénéficié d'une thyroïdectomie et avaient été traités par iode radioactif pour 96,9% d'entre eux. En médiane, l'activité cumulée d'iode radioactif reçue était de 12,6 GBq dans le groupe LENVIMA et de 11,7 GBq dans le groupe placebo. La plupart des patients randomisés (76,3%) n'avaient pas reçu antérieurement de traitement ciblant le VEGF/VEGFR. Dans le groupe LENVIMA, 25,3% des patients avaient été préalablement traités par un traitement ciblant le VEGF/VEGFR et dans le groupe placebo seul 20,6% l'avait été. Il s'agissait du sorafénib (NEXAVAR) dans 77,4% des cas.

Tableau : principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	LENVIMA N=261	Placebo N=131	Total N=392
Sexe, n (%)			
Homme	125 (47,9)	75 (57,3)	200 (51,0)
Femme	136 (52,1)	56 (42,7)	192 (49,0)
Âge (années)			
Médiane	64	61	63
Intervalle	27 - 89	21 - 81	21 - 89
≤ 65 ans	155 (59,4)	81 (61,8)	236 (60,2)
> 65 ans	106 (40,6)	50 (38,2)	156 (39,8)
Région géographique, n (%)			
Europe	131 (50,2)	64 (48,9)	195 (49,7)
Amérique du Nord	77 (29,5)	39 (29,8)	116 (29,6)
Autre	53 (20,3)	28 (21,4)	81 (20,7)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	144 (55,2)	68 (51,9)	212 (54,1)
1	104 (39,8)	61 (46,6)	165 (42,1)
2	12 (4,6)	2 (1,5)	14 (3,6)
3	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Histologie			
Carcinome papillaire	169 (64,8)	90 (68,7)	259 (66,1)
Carcinome folliculaire y compris à cellules de Hürthle	92 (35,2) 39 (14,9)	41 (31,3) 19 (14,5)	133 (33,9) 58 (14,8)
Métastases selon l'investigateur, n (%)			
Maladie localement avancée	4 (1,5)	0	4 (1,0)
à distance	257 (98,5)	131 (100)	388 (99,0)
Site de lésions cibles/non cibles à l'inclusion (les plus fréquents), n (%)			
Métastases pulmonaires	226 (86,6)	124 (94,7)	350 (89,3)
Métastases ganglionnaires	138 (52,9)	64 (48,9)	202 (51,5)
Métastases osseuses	104 (39,8)	48 (36,6)	152 (38,8)
Métastases pleurales	46 (17,6)	18 (13,7)	64 (16,3)
Métastases hépatiques	43 (16,5)	28 (21,4)	71 (18,1)
Métastases du péricarde/intra- abdominales	24 (9,2)	10 (7,6)	34 (8,7)
Métastases musculo-squelettiques (non osseuses/peau)	10 (3,8)	5 (3,8)	15 (3,8)
Métastases cérébrales	9 (3,4)	7 (5,3)	16 (4,1)
Nombre (%) de patients ayant été antérieurement traités par :			
Thyroïdectomie	261 (100)	131 (100)	392 (100)
Iode radioactif	253 (96,9)	127 (96,9)	380 (96,9)
Traitement ciblant le VEGF/VEGFR	66 (25,3)	27 (20,6)	93 (23,7)
Traitement par chimiothérapie	28 (10,7)	13 (9,9)	41 (10,5)
Traitement par radiothérapie	131 (50,2)	70 (53,4)	201 (51,3)

► Résultats du critère principal de jugement

A la date du 15/11/2013, la médiane de survie sans progression a été de 18,3 mois dans le groupe LENVIMA versus 3,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolu de 14,7 mois en faveur de LENVIMA (HR=0,21 ; IC_{99%} [0,14 - 0,31] ; p<0,0001).

Il convient de souligner que la médiane de survie sans progression observée dans le groupe placebo (3,6 mois) a été inférieure à l'hypothèse retenue (8 mois) au protocole.

Parmi les analyses en sous-groupes, les résultats suivants ont été observés en fonction de la prise antérieure ou non d'un traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR :

- patients n'ayant pas reçu antérieurement de traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR :

Dans ce sous-groupe [LENVIMA : 195/261 (74,7%) ; placebo : 104/131 (79,4%)], la médiane de survie sans progression a été de 18,7 mois dans le groupe LENVIMA versus 3,6 mois dans le groupe placebo (HR=0,20 ; IC_{95%} [0,14 - 0,27]).

- patients ayant reçu antérieurement un traitement ciblé anti-VEGF/VEGFR :

Dans ce sous-groupe [LENVIMA : 66/261 (25,3%) ; placebo : 27/131 (20,6%)], la médiane de survie sans progression a été de 15,1 mois dans le groupe LENVIMA versus 3,6 mois dans le groupe placebo (HR=0,22 ; IC_{95%} [0,12 - 0,41]).

► Résultats des critères secondaires de jugement hiérarchisés

- pourcentage de réponse objective :

La proportion de patients ayant obtenu une réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 64,8% (169/261) dans le groupe LENVIMA (avec 1,5% de réponse complète) et de 1,5% (2/131) dans le groupe placebo (avec aucune réponse complète) (OR=28,87 ; IC_{95%} [12,46 - 66,86], p < 0,0001). A titre exploratoire, parmi les patients ayant obtenu une réponse objective, le délai médian jusqu'à la première réponse a été de 2 mois IC_{95%} [1,9 - 3,5] dans le groupe LENVIMA et de 5,6 mois IC_{95%} [1,8 - 9,4] dans le groupe placebo. A la date d'analyse, la durée médiane de la réponse objective n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

- survie globale :

Lors de l'analyse principale de survie globale réalisée à la date du 15/11/2013 (correspondant à l'analyse principale de la survie sans progression), la médiane de suivi était de 17,1 mois dans le groupe LENVIMA et de 17,4 mois dans le groupe placebo. A cette date, la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe LENVIMA (71 décès/261 patients, 27,2%) ni dans le groupe placebo (47/131, 35,9%), HR sans ajustement = 0,73 ; IC_{95%} [0,50 - 1,07], p=0,1032, NS.

Dans la mesure où le cross-over était autorisé, une modélisation a été réalisée pour corriger le biais potentiel du cross-over sur l'estimation de l'effet de LENVIMA sur la survie globale. En effet, 83,2% (109/131) des patients du groupe placebo avaient reçu en ouvert du LENVIMA à cette date d'analyse après progression confirmé par une évaluation indépendante. Le HR estimé avec l'analyse réalisée avec le modèle RPSFT (*Rank Preserving Structural Failure Time Model*) a été de 0,62 IC_{95%} [0,40 - 1,00], p=0,051 ; NS. A noter que dans la dernière version du protocole (amendement 07 : 29/10/2014) fournie par le laboratoire, il n'est pas mentionné que la réalisation d'une modélisation pour la survie globale était prévue.

A la demande de l'EMA, une analyse a été réalisée avec un suivi supplémentaire de 7 mois (au 15/06/2014) et avec une médiane de suivi de 23,6 mois dans le groupe LENVIMA et de 24,1 mois dans le groupe placebo. A cette date, 148 patients étaient décédés : 93 (35,6%) dans le groupe LENVIMA et 55 (42%) dans le groupe placebo. Cette analyse post-hoc a suggéré une absence de différence sur la survie globale entre les deux groupes : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe LENVIMA et a été de 19,1 mois dans le groupe placebo, HR sans ajustement = 0,80 ; IC_{95%} [0,57 - 1,12], p=0,1993, NS. L'analyse post hoc réalisée avec le modèle RPSFT a suggéré un HR estimé à 0,53 IC_{95%} [0,34 - 0,82], p=0,0051. Ces résultats sont présentés à titre informatif et ne permettent pas de tirer de conclusion formelle.

8.1.2 Autres données

On ne dispose pas d'étude comparative versus NEXAVAR (sorafénib) du fait de leur développement concomitant.

Des comparaisons indirectes réalisées après appariement⁵ en termes d'efficacité versus sorafénib ont été réalisées par le laboratoire prenant en compte les données :

- agrégées de l'étude DECISION (sorafénib versus placebo)
- individuelles des patients de l'étude SELECT (lenvatinib versus placebo)

Les 2 critères d'efficacité considérés ont été : la survie sans progression et la survie globale.

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un intérêt modeste, dans la mesure où :

- les appariements n'ont pas pu être réalisés sur toutes les caractéristiques des patients à l'inclusion, en particulier concernant :
 - l'histologie (classification histologique variable selon les études et sous-type « autre » non disponible dans l'étude SELECT) ;

⁵ The matched adjusted indirect treatment comparison, 14 octobre 2015, version 2.0 EISAI

- les sous-groupes de patients ayant des métastases cérébrales (soit 4,1% de la population de l'étude SELECT) et celui des patients prétraités par un traitement ciblant le VEGF ou le VEGFR (par exemple, sorafénib, sunitinib, pazopanib) (soit 23,7% de de la population de l'étude SELECT) ont été exclus de la comparaison indirecte. En effet, l'inclusion de ces patients était autorisée dans l'étude SELECT mais interdite dans l'étude DECISION ;
- la définition de la survie sans progression n'était pas identique entre les 2 études :
 - dans l'étude SELECT, la progression était uniquement radiographique ;
 - dans l'étude DECISION, la progression pouvait être radiographique ou clinique due à des lésions osseuses nécessitant une irradiation externe, quelle que soit celle survenant la première ;
- les données de survie globale n'étaient pas matures ;
- ces comparaisons indirectes ajustées reposent notamment sur l'hypothèse de l'absence de différences inter-essai non observées qui pourraient confondre la comparaison des résultats. Or, l'existence d'une disparité entre les études (interchangeabilité) n'a pas fait l'objet d'une analyse formelle, n'explorant, en particulier, pas la problématique de l'interaction. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des études par rapport aux variables d'interaction). Outre l'ajustement sur les facteurs de confusion étudiés, il aurait été souhaitable, pour chaque traitement, de rechercher les variables susceptibles d'interagir quantitativement ou qualitativement avec l'effet thérapeutique et ensuite d'effectuer les analyses de sensibilité ou les analyses ajustées correspondantes.

Si l'on fait abstraction des limites et de l'absence de possibilité de s'assurer de la validité des extrapolations des comparaisons indirectes, les résultats suggérés sont les suivants :

Les résultats « significatifs » concernent notamment la survie sans progression. 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 résultats de cette analyse (avec correction du cross-over) suggèrent l'absence de différence statistiquement significative sur la survie globale entre LENVIMA et NEXAVAR. Pour les résultats « non significatifs », c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être discutée ici. Des résultats non concluants sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective. Dans la mesure où les études utilisées pour réaliser ces comparaisons indirectes n'avaient pas été conçues pour comparer des traitements actifs entre eux mais pour les comparer au placebo, il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées sur la survie sans progression.

Enfin, une mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés a été proposée (une analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire). Il en ressort un profil de tolérance différent avec notamment plus d'événements indésirables de grade 3 (LENVIMA : 70,1% ; NEXAVAR : 52,7%) et en particulier l'hypertension artérielle de grade ≥ 3 (LENVIMA : 42,9% ; NEXAVAR : 9,2%). Les événements indésirables à type de syndrome palmo-plantaire de grade 3 ont été observés chez 19,3% des patients traités par NEXAVAR dans l'étude DECISION et chez 3,4% des patients traités par LENVIMA dans l'étude SELECT.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude SELECT

Les données de tolérance présentées sont issues de la période en double-aveugle, en date du 15/11/2013.

La durée médiane du traitement, au cours de la période en double-aveugle, a été de 13,8 mois chez les patients traités par LENVIMA et de 3,9 mois chez les patients ayant reçu le placebo.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 16,5% des patients du groupe LENVIMA versus 4,6% des patients du groupe placebo. Au moins un événement indésirable grave a été rapporté chez 51% des patients du groupe LENVIMA et chez 23,7% du groupe placebo. Les plus fréquents ont été : pneumonie (3,8% versus 2,3%), hypertension (3,4% versus 0%) et la déshydratation (2,7% versus 0%). Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 a été supérieur chez les patients du groupe LENVIMA (72,4% ou 189/261) que chez ceux du groupe placebo (22,1% ou 29/131) ; les plus fréquents ont été : hypertension artérielle (42,5% versus 3,8%), perte de poids (11,9% versus 0,8%), protéinurie (10% versus 0%), diarrhée (8,4% versus 0%), asthénie (5,7% versus 2,3%) et diminution de l'appétit (5,7% versus 0,8%).

Les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe LENVIMA que dans le groupe placebo ont été (LENVIMA versus placebo) :

- hypertension artérielle (69,3% versus 14,5%)
- diarrhée (66,3% versus 16,8%),
- diminution de l'appétit (53,3% versus 18,3%),
- perte de poids (50,6% versus 14,5%),
- nausées (46,4% versus 25,2%),
- fatigue (42,1% versus 24,4%)
- céphalées (38,3% versus 11,5%)
- stomatite (35,6% versus 6,9%)
- vomissements (35,2% versus 14,5%)
- syndrome main-pied (32,2% versus 0,8%) avec 3,4% de grade 3 (versus 0%)
- protéinurie (32,2% versus 3,1%)
- dysphonie (31,4% versus 5,3%).

Les événements indésirables biologiques de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été (LENVIMA versus placebo) :

- hypoalbuminémie (0,4% versus 0%)
- hypocalcémie (5,4% versus 2%) avec 3,8% de grade 3 (versus 0%)
- hypokaliémie (3,4% versus 1%)
- élévation des ALAT (1,1% versus 0%) et des ASAT (1,1% versus 2%).

Des événements indésirables d'issue fatale ont été rapportés chez 20 patients du groupe LENVIMA (7,7%) et chez 6 du groupe placebo (4,6%). Six des 20 décès ont été considérés comme étant liés au traitement : 2 possiblement liés au traitement (1 décès non autrement spécifié et 1 décès ayant pour cause une détérioration de l'état général) et 4 certainement liés (1 décès pour cause d'embolie pulmonaire, 1 décès non autrement spécifié, 1 mort subite, 1 décès pour cause d'accident hémorragique).

Chez les patients traités par LENVIMA, la dose a été diminuée chez 78,5% des patients (versus 8,4% dans le groupe placebo), et l'administration du traitement a été interrompue temporairement chez 56,3% (versus 19,1% dans le groupe placebo).

Tous les patients traités par LENVIMA ont débuté leur traitement à une posologie quotidienne de 24 mg en une prise. Pendant la période en double-aveugle, la posologie quotidienne médiane du LENVIMA a été de 16,8 mg. Environ la moitié des patients (49%, 128/261) du groupe LENVIMA ont reçu au moins 70% de la dose de 24 mg/j.

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 211 pour évaluer l'efficacité et la tolérance du LENVIMA administré à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée dans le RCP (14 ou 20 mg). 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. Il est prévu d'inclure 300 patients pour pouvoir en randomiser 210.

8.2.2 Données issues du RCP

Il est mentionné dans le RCP de LENVIMA que « Chez 452 patients présentant un carcinome thyroïdien différencié réfractaire à l'iode radioactif, une réduction de la dose et l'arrêt du traitement ont été les mesures prises en raison d'un effet indésirable chez 63,1% et 19,5% des patients respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents (chez $\geq 5\%$ des patients) ayant entraîné des réductions de dose étaient : hypertension artérielle, protéinurie, diarrhée, fatigue, érythrodysesthésie palmo-plantaire, perte de poids et diminution de l'appétit. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par le lenvatinib étaient : protéinurie, asthénie, hypertension, accident vasculaire cérébral, diarrhée et embolie pulmonaire. »

Une description (en termes de fréquence, sévérité, délai d'apparition, réductions de dose, arrêt de traitement, résolution) des événements indésirables d'intérêt particulier est présentée dans le RCP :

- hypertension artérielle
- protéinurie
- hépatotoxicité
- événements hémorragiques
- hypocalcémie et allongement de l'intervalle QT
- augmentation du taux sanguin de thyrostimuline.

8.2.3 Données issues du PGR

Risques identifiés importants	<ul style="list-style-type: none">- Hypertension- Protéinurie- Insuffisance rénale ou atteinte rénale- Hypokaliémie- Insuffisance cardiaque- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible- Hépatotoxicité- Evénements hémorragiques- Evénements thromboemboliques artériels- Allongement de l'intervalle QTc- Hypocalcémie
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none">- Perforation gastro-intestinale et formation de fistules- Evénements 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)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation dans la population pédiatrique- Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques sévères,- 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.

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

- étude 211 : le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude en double-aveugle pour évaluer l'efficacité et la tolérance de LENVIMA à une dose d'instauration inférieure à la dose recommandée dans le RCP (14 ou 20 mg).
- étude 109 : effet potentiel du lenvatinib sur l'inhibition/induction du CYP3A4

- 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 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
- étude 208 : évaluation du profil de tolérance à long-terme chez des patients japonais avec un cancer avancé de la thyroïde.

08.3 Résumé & discussion

LENVIMA (lenvatinib), à la posologie de 24 mg en une prise par jour par voie orale, a été comparé au placebo dans une étude de phase III randomisée, en double-aveugle réalisée 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.

L'âge médian des patients de l'étude était de 63 ans et 60,2% étaient âgés d'au plus 65 ans. Les patients étaient majoritairement en bon état général (score ECOG 0 : 54,1% ; ECOG 1 : 42,1%, ECOG 2 : 3,6%)

L'étude a inclus principalement des patients atteints d'un carcinome différencié papillaire (66,1%) et d'un carcinome différencié folliculaire (33,9%) y compris à cellules de Hürthle (14,8%). Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 67,5 mois. A l'inclusion, la majorité des patients (99%) avait des métastases à distance, principalement pulmonaires (89,3%), ganglionnaires (51,5%) et osseuses (38,8%). Il est à souligner que les patients pouvaient avoir été traités par un traitement ciblant le VEGF/VEGFR : cela a été le cas pour 25,3% des patients du groupe LENVIMA et pour 20,6% du groupe placebo. Il s'agissait du NEXAVAR (sorafénib) dans 77,4% des cas.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 18,3 mois dans le groupe LENVIMA versus 3,6 mois dans le groupe placebo soit un gain en valeur absolu de 14,7 mois en faveur de LENVIMA (HR=0,21 ; IC_{95%} [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 similaire chez les patients en échec à ces traitements.

La proportion de patients ayant obtenu une réponse objective a été de 64,8% (169/216) dans le groupe LENVIMA (avec 1,5% de réponse complète) et de 1,5% (2/131) dans le groupe placebo (avec aucune réponse complète) (OR=28,87 ; IC_{95%} [12,46 - 66,86], p < 0,0001).

L'analyse de la survie globale réalisée lors de l'analyse principale, n'a pas montré de différence entre les 2 groupes : la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe LENVIMA (71 décès/261 patients, 27,2%) ni dans le groupe placebo (47/131, 35,9%), HR sans ajustement = 0,73 ; IC_{95%} [0,50 - 1,07], p=0,1032, NS. L'analyse réalisée avec un suivi supplémentaire de 7 mois a suggéré une absence de différence sur la survie globale entre les deux groupes : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe LENVIMA et a été de 19,1 mois dans le groupe placebo, HR sans ajustement = 0,80 ; IC_{95%} [0,57 - 1,12], p=0,1993, NS. Les données de cette étude dans laquelle le cross-over était autorisé (83% des patients du groupe placebo ont été traités par LENVIMA) ne permettent pas de démontrer un gain en survie globale. Les données obtenues à partir d'une modélisation (pour corriger le biais potentiel du cross-over) ne sont pas de nature à tirer une conclusion robuste sur l'impact de LENVIMA sur la survie globale du fait que ces résultats sont issus d'un modèle qui repose sur des hypothèses plus ou moins explicites.

Dans la période en double aveugle, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 16,5% des patients du groupe LENVIMA versus 4,6% des patients du groupe placebo.

Le pourcentage d'événements indésirables de grade 3 a été supérieur chez les patients du groupe LENVIMA (72,4% ou 189/261) que chez ceux du groupe placebo (22,1% ou 29/131) ; les plus fréquents ont été : hypertension artérielle, perte de poids, protéinurie et 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.

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.

Au regard de la baisse de posologie du LENVIMA au cours de l'étude, de la fréquence et de la gravité plus importante des événements indésirables 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 du LENVIMA reste à déterminer.

Aucun biomarqueur prédictif n'est validé pour LENVIMA qui ne peut donc être considéré comme une thérapie stratifiée ou ciblée.

On ne dispose pas d'étude comparative directe versus NEXAVAR (sorafénib) du fait de leur développement concomitant. Compte tenu des réserves méthodologiques, les résultats issus des comparaisons indirectes sont de nature purement exploratoire, ne permettant pas de tirer de conclusions notamment quant à l'apport de LENVIMA par rapport à NEXAVAR d'après cette seule comparaison indirecte issue de deux études et doivent être confirmés par des études cliniques comparatives.

08.4 Programme d'études

► **Dans le cancer différencié de la thyroïde** : cf paragraphe 8.2.3

► **Dans le carcinome hépatocellulaire** : phase III

Etude E7080-G000-304 (en recrutement) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lenvatinib en première ligne de traitement en comparaison avec le sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire non résecable.

► **Dans le carcinome des cellules rénales** : phases Ib/II

Etude E7080-G000-205 (en cours) ayant pour objectif de tester l'efficacité et la tolérance du lenvatinib seul ou associé à l'évérolimus chez des patients atteints de carcinome des cellules rénales avancé ou métastatique non résecable, après un traitement anti-VEGF seul ou associé à l'évérolimus.

► **Dans l'adénocarcinome pulmonaire** : phases II

Etude E7080-703 (en cours) ayant pour objectif de comparer l'activité du lenvatinib associé aux meilleurs traitements adjuvants avec celle du placebo associé à ces mêmes traitements adjuvants sur la survie générale des patients atteints de cancer pulmonaire avancé ou étendu, après deux échecs de traitement.

► **Dans cancer de l'endomètre** : phase II

Etude E7080-G000-204 (en cours) ayant pour objectif d'évaluer le taux de réponse du lenvatinib chez des patientes atteintes de cancer de l'endomètre avancé et progressif après un premier traitement au platine.

► **Dans mélanome et glioblastome** : phases Ib/II

- Étude E7050-G000-901 (en cours) ayant pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée du lenvatinib associé à E7050 (golvatinib) chez des patients atteints de tumeur solide avancée (doses progressives) et des patients atteints de glioblastome récurrent ou de mélanome non résecable de stade III ou IV après un premier traitement systémique (extension d'étude).
- Etude E7080-702 (en cours) ayant pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée du lenvatinib associé à la dacarbazine et de comparer la tolérance et la sécurité d'emploi du lenvatinib associé à la dacarbazine avec celles de la dacarbazine seule chez des patients atteints de mélanome de stade IV.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, la prise en charge des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif 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 de taille supérieure et évolutives et qui ne correspondent pas aux indications des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, ablation thermique...), un traitement par inhibiteur multikinase est proposé.

A ce jour, 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. En l'état actuel des connaissances, aucun biomarqueur prédictif n'est validé.

Les recommandations américaines du NCCN⁶ de 2015 proposent LENVIMA (lenvatinib) ou NEXAVAR (sorafénib) pour les formes agressives et/ou symptomatiques. Il est indiqué en note de bas de page que la majorité des experts du panel estime que LENVIMA est le traitement préféré sur la base du pourcentage de réponse. Cependant, aucune donnée comparative de niveau de preuve recevable n'est disponible pour étayer une hiérarchisation des traitements.

Au total, LENVIMA (lenvatinib) se situe aujourd'hui comme une alternative à NEXAVAR (sorafénib), en première intention, dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, en progression, chez des patients sélectionnés (cf critères décrits ci-dessus). LENVIMA (lenvatinib) constitue également une option thérapeutique chez les patients réfractaires à l'iode radioactif et en échec à NEXAVAR (sorafénib).

La Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de LENVIMA par des centres de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le carcinome thyroïdien différencié, localement avancé ou métastatique, en progression et réfractaire à l'iode radioactif engage le pronostic vital.
- ▀ LENVIMA est un traitement spécifique du cancer différencié de la thyroïde à visée curative, en progression, au stade localement avancé ou métastatique et réfractaire à l'iode radioactif.
- ▀ Dans ces situations, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention chez les patients ayant un cancer thyroïdien différencié, réfractaire à l'iode radioactif, en progression et de deuxième intention chez ceux en échec à NEXAVAR.
- ▀ A ce stade de la maladie, il existe une alternative médicamenteuse validée par l'AMM, NEXAVAR (sorafénib) en première ligne de traitement, c'est-à-dire après échec de l'irathérapie.

▀ Intérêt de santé publique :

Du fait de sa rareté, le poids sur la santé publique du cancer différencié de la thyroïde peut être considéré comme faible. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant de l'indication de l'AMM de LENVIMA (cancer différencié, au stade localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif) est donc également faible.

⁶ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

L'amélioration de la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Maladies Rares, Loi de santé publique 2004, Plan Cancer).

Au vu des données cliniques disponibles, issues d'une étude de phase III versus placebo, montrant un gain de 14,7 mois sur la survie sans progression avec une toxicité préoccupante mais sans bénéfice démontré sur la survie globale et la qualité de vie, un impact faible en termes de morbi-mortalité est attendu pour LENVIMA.

La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable. En l'absence de donnée, l'impact sur l'organisation du système de soins n'est pas quantifiable.

LENVIMA apporte une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'impact de LENVIMA sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LENVIMA (lenvatinib) est important dans l'indication de l'AMM « traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant,

- l'absence, de démonstration de gain en survie globale et de donnée de qualité de vie,
- une toxicité préoccupante avec notamment une fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 et des événements indésirables d'issue fatale,

mais compte tenu de l'allongement de la médiane de survie sans progression (14,7 mois) chez des patients à un stade avancé de la maladie,

la Commission de la transparence considère que LENVIMA (lenvatinib) 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).

010.3 Population cible

La population cible de LENVIMA (lenvatinib) est représentée par des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif.

Le nombre de nouveaux cas de cancer de la thyroïde était estimé à 8 211 pour l'année 2012⁷. Les cancers différenciés de la thyroïde représentent environ 90% des cas de ces cancers, soit environ 7 400 nouveaux patients par an⁸.

Par ailleurs, selon les données de l'INCA⁹ sur la période 2009-2011, l'incidence estimée des cancers de la thyroïde réfractaires (incluant les cancers papillaires et folliculaires réfractaires à l'iode 131, les cancers médullaires métastatiques et les cancers anaplasiques) est de 400 cas par an. Les formes papillaires, folliculaires réfractaires à l'iode 131 représenteraient 300 nouveaux cas par an¹⁰. Compte tenu de la rareté de l'indication et du fait que la prescription doit être réservée à des patients sélectionnés (cf place dans la stratégie thérapeutique) lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, il est difficile de quantifier le sous-groupe des patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement.

⁷ InVS. INSERM. Hôpitaux de Lyon. INCA. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 – Tumeurs solides. Juillet 2013

⁸ HAS INCA, guide affection longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

⁹ Inca. Cancers rares de l'adulte : l'organisation en centres experts. Janvier 2012

¹⁰ Inca. Structuration de l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares, janvier 2011

Estimation

Au total, la population cible de LENVIMA peut être estimée à moins de 300 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable 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'extension d'indication « traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (IRA) et progressif » et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements :**

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