



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 23 OCTOBRE 2019

*sorafenib*  
**NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis défavorable au maintien du remboursement dans le traitement 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 comme inadaptés

Service médical rendu désormais insuffisant (auparavant il était important).

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie de prise en charge thérapeutique du cancer du rein métastatique au stade avancé reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines [interleukine-2 ou l'aldesleukine (PROLEUKIN) et interféron alpha ou ROFERON-A]] jusqu'en 2007.

Actuellement, les traitements recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne en situation de pronostic bon ou intermédiaire sont : les inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) ; l'association AVASTIN (bevacizumab)/interféron ; et depuis le 11/01/2019, l'immunothérapie avec l'association de OPDIVO (anti-PD-1, nivolumab) à YERVOY (anti-CTLA-4, ipililumab) pour les patients de risque intermédiaire.

Les traitements de deuxième ligne du carcinome rénal à cellules claires sont :

- en cas d'échec des ITK [SUTENT (sunitinib), VOTRIENT (pazopanib)] ou de l'AVASTIN (anticorps monoclonal anti-VEGF, bevacizumab) en association à l'interféron : les traitements standards sont désormais OPDIVO (nivolumab) ou CABOMETYX (cabozantinib). Ces traitements supplantent AFINITOR (everolimus) compte tenu de la démonstration de leur supériorité en survie globale. INLYTA (axitinib) resterait une option. Contrairement à INLYTA (axitinib) ou à AFINITOR (everolimus), NEXAVAR (sorafenib) n'a pas d'AMM chez les patients en échec du sunitinib ou de tout autre thérapie ciblée anti-VEGF.

- en cas d'échec des cytokines, les traitements standards étaient INLYTA (axitinib), NEXAVAR (sorafenib).

L'indication de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib) dans le traitement du carcinome rénal avancé est restreinte aux patients en échec aux cytokines (interféron alfa ou interleukine 2) ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. Or, la place des cytokines est de plus en plus marginale du fait de l'utilisation des thérapies dites ciblées qui les ont supplanté. Ainsi, NEXAVAR, dont l'utilisation découle de celle des cytokines, n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du carcinome rénal avancé.

Les autres situations cliniques, notamment en cas d'échec à un traitement autre que les cytokines (thérapies dites ciblées, immunothérapie anti-PD-1 ...), ne relèvent pas du périmètre de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib).

<b>Motifs de l'examen</b>	<b>Renouvellement de l'inscription</b> <b>Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la Commission</b>
<b>Indication concernée</b>	NEXAVAR est indiqué dans le traitement 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 comme inadaptés
<b>SMR</b>	<u>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard de la prise en charge actuelle</u>
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>ISP</b>	NEXAVAR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>L'indication de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib) dans le traitement du carcinome rénal avancé est restreinte aux patients en échec aux cytokines (interféron alfa ou interleukine 2). Or, la place des cytokines est de plus en plus marginale du fait de l'utilisation des thérapies dites ciblées qui les ont supplanté. Ainsi, NEXAVAR, dont l'utilisation découle de celle des cytokines, n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du carcinome rénal avancé.</p> <p>Les autres situations cliniques, notamment en cas d'échec à un traitement autre que les cytokines (thérapies dites ciblées, immunothérapie anti-PD-1 ...), ne relèvent pas du périmètre de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib).</p>

## 01 CONTEXTE

---

A l'occasion du renouvellement d'inscription de la spécialité NEXAVAR (sorafenib) et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la commission de la Transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu dans le « traitement 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 comme inadaptés ».

Dans son avis du 06/09/2006, la commission de la transparence avait conclu à un SMR important et une ASMR 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.

Depuis la précédente évaluation de NEXAVAR dans le carcinome rénal avancé<sup>1</sup>, la stratégie thérapeutique du carcinome rénal au stade avancé a évolué du fait de l'intégration de thérapies dites ciblées et de l'immunothérapie par anti-PD-1.

Dans le cadre de ses missions, la commission de la Transparence ne peut réévaluer NEXAVAR que dans les indications validées par l'AMM, à savoir après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2. Le présent avis porte donc sur cette indication précise.

Le renouvellement d'inscription de NEXAVAR (sorafenib) dans ses deux autres indications AMM (carcinome hépatocellulaire et cancer thyroïdien progressif) fait l'objet d'un avis séparé.

## 02 BESOIN MEDICAL

---

En 2018, l'incidence du cancer du rein en France a été estimée à 15 323 nouveaux cas par an (et il a été responsable de 5 589 décès)<sup>2</sup>. 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 claires (85 % des cas) ; la deuxième forme est dite « papillaire » (15 % des cas).

L'algorithme de prise en charge des cancers du rein métastatiques repose principalement sur l'identification des facteurs pronostiques de la maladie. Pour cela, la classification du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)<sup>3</sup> avait été établie à l'ère des cytokines. Désormais la classification de l'International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)<sup>4,5,6</sup> est utilisée. Celle-ci tient compte du délai entre le diagnostic et l'instauration d'un traitement systémique, du taux d'hémoglobine, de la calcémie corrigée, du score de performance de Karnofsky, du taux de neutrophiles et de plaquettes. Selon ces 6 critères, les patients sont classés en 3 catégories : bon pronostic (0 critère présent), pronostic intermédiaire (1 ou 2 critères) et mauvais pronostic (≥ 3 critères).

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à NEXAVAR (sorafenib) en date du 06 septembre 2006

<sup>2</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019

<sup>3</sup> Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A., Russo P., Mazumdar M. Interferon alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296

<sup>4</sup> Heng DY *et al.* Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5794-9

<sup>5</sup> Heng DY *et al.* External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-8

<sup>6</sup> Bensalah K *et al.* Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU - Actualisation 2018-2020 : prise en charge du cancer du rein. *Progrès en urologie* 2018 ; 28 : S3-S31

La stratégie de prise en charge thérapeutique au stade avancé repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

Jusqu'en 2007, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines : interleukine-2 avec PROLEUKIN (aldesleukine) et ROFERON-A (interféron alpha), avec des AMM octroyées dans les années 80-90.

**Les traitements recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne** chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires en situation de pronostic bon ou intermédiaire sont<sup>7,8,9</sup> : **les inhibiteurs des tyrosines kinases** (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) ; **l'association AVASTIN** (bevacizumab)/**interféron** ; et depuis le 11/01/2019, **l'immunothérapie** avec l'association de OPDIVO (anti-PD-1 , nivolumab) à YERVOY (anti-CTLA-4 , ipililumab) pour les patients de risque intermédiaire. La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale chez des patients à risque intermédiaire ou élevé<sup>10</sup>.

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la place des cytokines est devenue de plus en plus marginale ; en 2014, la Commission<sup>11</sup> avait considéré qu'« elle serait limitée à un sous-groupe sélectionné de patients en situation de bon pronostic tels que défini par le groupe français d'immunothérapie : patients en bon état général (indice de Karnofsky > 80%) et ayant un seul site métastatique (habituellement pulmonaire), en première ligne de traitement » (SMR faible et ASMR V dans la prise en charge).

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement préconisé était le TORISEL (temsirolimus), inhibiteur de mTOR. Ces recommandations ont été actualisées en 2018 pour intégrer l'association OPDIVO/YERVOY (nivolumab/ipililumab).

A noter que l'immunothérapie anti-PD-1 KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à l'inhibiteur de tyrosine kinase INLYTA (axitinib) a obtenu une AMM en première ligne dans le carcinome rénal avancé le 26/08/2019 (extension d'indication non évaluée par la commission de la transparence).

**Les traitements de deuxième ligne** du carcinome rénal à cellules claires sont :

- **en cas d'échec des ITK** [SUTENT (sunitinib), VOTRIENT (pazopanib)] **ou de l'AVASTIN** (anticorps monoclonal anti-VEGF, bevacizumab) **en association à l'interféron** : les traitements standards sont désormais OPDIVO (nivolumab, AMM du 04/04/2016) ou CABOMETYX (cabozantinib, AMM du 09/09/2016). Ces traitements supplantent AFINITOR (everolimus) compte tenu de la démonstration de leur supériorité en survie globale<sup>12,13</sup>. INLYTA (axitinib) resterait une option. A noter que la Commission a octroyé un SMR insuffisant à l'association de KISPLYX (lenvatinib) à AFINITOR (everolimus) en 2018.
- **en cas d'échec des cytokines** : NEXAVAR (sorafenib) et INLYTA (axitinib) disposent d'une AMM dans cette situation depuis respectivement 2006 et 2012. Il convient de noter que VOTRIENT (pazopanib) et FOTVIDA (tivozanib) ont obtenu un SMR insuffisant en deuxième ligne post-cytokines respectivement en 2011 (confirmé en 2013) et en 2018.

En cas de carcinome rénal à cellules non claires, les anti-VEGF ou l'inclusion dans un essai clinique restent à privilégier.

<sup>7</sup> Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019; 30: 706-20

<sup>8</sup> Powles T et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear, Cell Renal Cancer. Eur Urol 2018; 73: 311-5

<sup>9</sup> NCCN guidelines. Kidney cancer. V2.2020 - 05/08/2019

<sup>10</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO (nivolumab) / YERVOY (ipililumab) en date du 10 juillet 2019

<sup>11</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à PROLEUKIN (aldesleukine) en date du 29 octobre 2014

<sup>12</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à OPDIVO (nivolumab) en date du 05 octobre 2016

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à CABOMETYX (cabozantinib) en date du 11 janvier 2017

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la médiane de survie globale des patients atteints de carcinome rénal avancé a été améliorée. En deuxième ligne, celle-ci reste toutefois estimée à environ 16,6 mois chez les patients de pronostic intermédiaire et à 35,3 mois chez les patients de bon pronostic<sup>7</sup>. Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique et en particulier de l'introduction récente de l'immunothérapie par anti-PD-1 dès la première ligne, le besoin médical après échec des cytokines, dont la place est devenue marginale, n'est plus d'actualité. Dans ce contexte, il existe un besoin médical en 2<sup>ème</sup> ligne après échec de thérapies dites ciblées ou d'immunothérapie par anti-PD-1. Ce besoin médical est partiellement couvert.

## 03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de NEXAVAR (sorafenib) sont les médicaments ayant une AMM chez les patients en échec à un traitement par cytokine (interféron alfa ou d'interleukine 2) ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

### 03.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
INLYTA (axitinib) <i>Pfizer</i>	Oui	Traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par [...] cytokine.	09/01/2013	Important	<b>ASMR IV</b> en termes d'efficacité par rapport à NEXAVAR (sorafenib) dans le traitement du cancer <b>du rein avancé en deuxième ligne.</b>	Oui
SUTENT (sunitinib) et ses génériques <i>Pfizer</i>	Oui	Cancers du rein avancés et/ou métastatiques	20/09/2006 (2 <sup>ème</sup> ligne)	Important	<b>ASMR III</b> dans la prise en charge (2 <sup>ème</sup> ligne)	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

L'AMM de NEXAVAR (sorafenib), en deuxième ligne de traitement, est restreinte aux seuls patients en échec à un traitement par cytokine ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. 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 »<sup>14</sup>
- CABOMETYX (cabozantinib) : « carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) »<sup>13</sup>,
- OPDIVO (nivolumab) : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur » (SMR Important uniquement dans le traitement du cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires au stade avancé après échec d'un traitement antérieur par anti-VEGF<sup>12</sup>).

<sup>14</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à AFINITOR (everolimus) en date du 13 janvier 2010

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<sup>15</sup>, 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. De même, FOTIVDA (tivozanib) dispose également d'une AMM 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. Dans son avis d'inscription en date du 7 novembre 2018<sup>16</sup>, la commission de la transparence avait conclu que le SMR était insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

VOTRIENT (pazopanib) et FOTIVDA (tivozanib) ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

## 03.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de NEXAVAR (sorafenib) chez les patients en échec à un traitement par cytokine (interféron alfa ou d'interleukine 2) sont INLYTA (axitinib) et SUTENT (sunitinib).**

---

<sup>15</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à VOTRIENT (pazopanib) en date du 23 juin 2013.

<sup>16</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à FOTIVDA (tivozanib) en date du 07 novembre 2018.

## 04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire a fourni les informations suivantes :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population de l'AMM
Royaume-Uni	Non	Oui
Allemagne	Oui	Oui
Espagne	Oui	Oui
Italie	Oui	Oui

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	06/09/2006 (Inscription)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	Important avec un intérêt de santé publique (ISP) faible
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique après échec d'un traitement par immunothérapie, le sorafenib, au même titre que le sunitinib, constitue une nouvelle modalité de prise en charge des carcinomes rénaux en 2 <sup>ème</sup> ligne.
<b>ASMR</b>	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.

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la réévaluation, le laboratoire a fourni les publications de 7 études cliniques de phase III dans lesquelles sorafenib était utilisé comme comparateur. Parmi celles-ci, 6 ne seront pas détaillées dans la suite de l'avis pour les raisons suivantes :

- l'étude AGILE<sup>17</sup> comparant l'axitinib (INLYTA) au sorafenib (NEXAVAR) : les patients inclus étaient naïfs de tout traitement ce qui ne correspond pas à l'indication AMM du sorafenib ;
- l'étude TIVO-1<sup>18</sup> comparant le tivozanib (FOTIVDA) au sorafenib (NEXAVAR) a été décrite dans l'avis de tivozanib (FOTIVDA)<sup>16</sup> : du fait d'une population hétérogène à l'inclusion (patients naïfs et patients prétraités) et de l'absence d'analyse statistique prévue au protocole dans le sous-groupe des patients prétraités, cette étude n'a pas été retenue ;
- l'étude INTORSECT<sup>19</sup> comparant le temsirolimus (TORISEL) au sorafenib (NEXAVAR) : les patients inclus avaient préalablement été traités par sunitinib, par radiothérapie ou par chirurgie ce qui ne correspond pas à l'indication du sorafenib ;
- l'étude GOLD<sup>20</sup> comparant le dovitinib au sorafenib (NEXAVAR) : le médicament étudié, dovitinib, n'ayant pas d'AMM en Europe, cette étude n'est donc pas prise en compte ;
- l'étude SWITCH<sup>21</sup> comparant deux séquences thérapeutiques (sorafenib suivi par sunitinib) au moment de la progression ou vice-versa (sunitinib suivi par sorafenib) chez des patients qui devaient être inéligibles aux cytokines : sorafenib (NEXAVAR) ne disposant pas d'une AMM en cas d'échec du sunitinib, cette étude ne sera également pas décrite ;
- l'étude SWITCH II<sup>22</sup> comparant deux séquences thérapeutiques (sorafenib suivi par pazopanib) au moment de la progression ou vice-versa (pazopanib suivi par sorafenib) : cette étude qui a été arrêtée prématurément ne sera également pas décrite dans la mesure où sorafenib (NEXAVAR) ne dispose pas d'une AMM en cas d'échec du pazopanib.

L'actualisation de l'étude pivot sorafenib versus placebo (11213 ou TARGET)<sup>23</sup> et l'étude AXIS comparant l'axitinib (INLYTA) au sorafenib (NEXAVAR), qui a déjà été décrite dans l'avis d'inscription l'axitinib (INLYTA)<sup>24</sup>, sont rappelées dans cet avis.

### 06.1 Efficacité

#### 6.1.1 Etude pivot sorafenib versus placebo (11213 ou TARGET)

##### ► Rappels des données cliniques (avis d'inscription du 06 septembre 2006)

Le dossier de demande d'inscription comportait :

- une étude de phase II (étude 100391) randomisée contrôlée versus placebo chez 569 patients atteints de tumeurs solides dont le carcinome rénal à un stade avancé. La randomisation n'a concerné que les patients dont la maladie était stabilisée (n=65 patients) ;

<sup>17</sup> Hutson TE et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. Clin Genitourin Cancer 2017 ; 15(1):72-76

<sup>18</sup> Motzer Rj et al. Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial. J Clin Oncol 2013 ; 31:3791-9

<sup>19</sup> Hutson TE et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy After Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2014 ; 32:760-7

<sup>20</sup> Motzer RJ et al. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014 ; 15:286-96

<sup>21</sup> Eichelberg C. et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology 2015 ; 68:837-47

<sup>22</sup> Retz M et al. SWITCH II: Phase III randomized, sequential, open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib-pazopanib versus pazopanib-sorafenib in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (AUO AN 33/11) Eur J Cancer 2019 ;107:37-45

<sup>23</sup> Escudier B et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. J Clin Oncol 2009 ; 27:3312-18

<sup>24</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à INLYTA (axitinib) en date du 09 janvier 2013

- une étude de phase III (étude 11213 ou TARGET) randomisée versus placebo. Seule cette étude sera rappelée ci-après.

L'étude 11213 (TARGET) est une étude randomisée en double-aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance du sorafenib 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 sorafenib 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 sorafenib ;
- 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>25</sup> lors de la survenue de 540 décès.

Les critères secondaires ont été les taux de réponses objectives et la qualité de vie.

## **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 sorafenib 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 sorafenib 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 sorafenib 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 sorafenib, le plan de l'étude a été modifié pour permettre aux patients qui avaient jusque-là reçu le placebo de passer au traitement par sorafenib. Deux cent seize patients du groupe placebo (56%) sont passés dans le groupe traité par sorafenib (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 sorafenib.

Les résultats d'une seconde analyse intermédiaire de la survie globale avec les patients du groupe placebo ayant reçu du sorafenib 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 sorafenib selon leur libre choix.

---

<sup>25</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.

### 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%).

### Conclusion

Dans une étude de phase III réalisée uniquement chez des patients (n=903) atteints d'un carcinome rénal avancé (non résecable 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 sorafenib), la médiane de survie globale a été de 14,7 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe sorafenib.

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

### **Actualisation**

Dans le cadre de la réévaluation de NEXAVAR (sorafenib) dans le carcinome rénal, le laboratoire a fourni la publication de l'étude 11213 (TARGET) comportant l'analyse finale de la survie globale.

Dans la population ITT, la survie globale n'a pas différencié entre le groupe sorafenib et le groupe placebo : 17,8 mois versus 15,2 mois (HR = 0,88 ; IC<sub>95%</sub> [0,74 - 1,04] ; NS).

### **6.1.2 Etude axitinib versus sorafenib (AXIS)**

Cette étude de phase III comparant en ouvert axitinib (INLYTA) au sorafenib (NEXAVAR) a été décrite dans l'avis d'inscription d'INLYTA du 9 janvier 2013<sup>24</sup>. Il est rappelé ci-après la conclusion sur ces données :

« Chez 723 patients ayant un carcinome rénal à cellules claires métastatique, en échec d'un traitement de première ligne par sunitinib, bevacizumab+IFN $\alpha$ , temsirolimus ou cytokine, l'axitinib per os (5 mg 2 fois par jour) a été comparé « en ouvert » au sorafenib per os (400 mg 2 fois par jour).

L'âge médian des patients était de 61 ans et plus de la moitié était en bon état général (ECOG 0) : 54% dans le groupe axitinib et 55% pour sorafenib. Les patients avaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification du MSKCC. Les traitements de première ligne étaient du sunitinib (54%), une cytokine (35%), du bevacizumab (8%) ou du temsirolimus (3%). Les données sont donc très limitées chez les patients traités en première ligne par bévacizumab ou temsirolimus (83/723 patients).

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal)

- dans la population globale de l'étude, a été plus longue dans le groupe axitinib que dans le groupe sorafenib (6,7 versus 4,7 mois ;  $p < 0,0001$ ) soit un gain absolu de 2 mois (HR=0,67 ; IC<sub>95%</sub> [0,54 - 0,81]) ;
- dans le sous-groupe des patients traités en première ligne par sunitinib ou cytokine, correspondant à la population retenue par l'AMM, le gain a été moindre chez les patients préalablement traités par sunitinib (4,8 mois versus 3,4 mois soit un gain de 1,4 mois) que chez ceux préalablement traités par cytokine (12,1 mois versus 6,5 mois soit un gain de 5,6 mois).

La survie globale n'a pas été différente entre axitinib et sorafenib dans la population globale ou dans les sous-groupes en fonction du traitement antérieur lors de l'analyse principale et actualisée. Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé avec axitinib qu'avec sorafenib dans la population globale (19,4% versus 9,4%,  $p < 0,0001$ ) et chez les patients traités antérieurement par cytokine (32,5% versus 13,6%,  $p = 0,0002$ ) mais non différent chez les patients traités antérieurement par sunitinib. ».

## 06.2 Qualité de vie

### 6.2.1 Rappel des données cliniques déjà évaluées par la Commission

#### ▶ Etude pivot sorafenib versus placebo (11213 ou TARGET)<sup>1</sup>

La qualité de vie était un critère secondaire de l'étude 11213 randomisée en double-aveugle et décrite précédemment. Elle était 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).

« A 24 semaines de traitement, une amélioration du score FKSI-10 a été observée chez 44 % des patients sous sorafenib 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 ».

#### ▶ Etude axitinib versus sorafenib (AXIS)<sup>24</sup>

La qualité de vie était un critère secondaire de l'étude AXIS randomisée en ouvert et décrite précédemment. Elle était mesurée à l'aide des questionnaires EQ-5D et FKSI (FACT - Kidney Symptom Index).

Dans la population globale de l'étude (après échec d'un traitement systémique de première ligne par sunitinib, bevacizumab+IFN $\alpha$ , temsirolimus ou cytokine), les données ont suggéré une absence de différence entre les groupes axitinib et sorafenib sur la qualité de vie selon les questionnaires EQ-5D et FKSI (FACT - Kidney Symptom Index). S'agissant d'une étude ouverte, les résultats de cette analyse ne permettent pas de tirer de conclusion fiable.

### 6.2.2 Nouvelles données cliniques

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été fournie par le laboratoire.

## 06.3 Tolérance

### 6.3.1 Rappel des données cliniques déjà évaluées par la Commission

#### ▶ Etude pivot sorafenib versus placebo (11213 ou TARGET)<sup>1</sup>

« 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 sorafenib 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 sorafenib 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 sorafenib (n=46) et dans 8,2% des patients du groupe placebo. »

#### ▶ Etude axitinib versus sorafenib (AXIS)<sup>24</sup>

« Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 9% (33/359) des patients du groupe axitinib et 13% (46/355) des patients du groupe sorafenib.

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 30% (108/359) dans le groupe axitinib et de 31% (110/355) dans le groupe sorafenib.

Les événements de grades 3 ou 4 ont concerné 64% des patients du groupe axitinib (228/359) et 67% des patients (237/355) du groupe sorafenib.

Les événements les plus fréquents dans le groupe axitinib (n=359) ont été, par rapport au sorafenib (n=355) : une diarrhée (55% dont 11% de grades  $\geq 3$  vs 53% dont 7% de grades  $\geq 3$ ),

une hypertension (40% dont 16% de grades  $\geq 3$  vs 29% dont 11% de grades  $\geq 3$ ), de la fatigue (39% dont 11% de grades  $\geq 3$  vs 32% dont 5% de grades  $\geq 3$ ).

Les événements les plus fréquents dans le groupe sorafenib (n=355) ont été, par rapport à l'axitinib (n=359) : une érythrodysesthésie palmo-plantaire (51% dont 16% de grades  $\geq 3$  vs 27% dont 5% de grades  $\geq 3$ ), une alopécie (32% vs 4%, sans événement de grades  $\geq 3$ ) et un rash (32% dont 4% de grades  $\geq 3$  vs 13% dont 0,3% de grades  $\geq 3$ ).

#### Parmi les événements indésirables particuliers

- Hypertension

Une hypertension a été rapportée chez 40% (dont 16% de grades  $\geq 3$ ) des patients du groupe axitinib et chez 29% (dont 11% de grades  $\geq 3$ ) du groupe sorafenib.

- Dysfonction thyroïdienne

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 19% des patients du groupe axitinib et chez 8% du groupe sorafenib. Une hyperthyroïdie a été rapportée avec une fréquence comparable entre les deux groupes (1%).

- Événements veineux emboliques et thrombotiques

Des événements veineux thromboemboliques ont été rapportés chez 3,1% des patients du groupe axitinib (dont 2,5% de grades 3-4) et chez 0,6% (grades 3-4) du groupe sorafenib. L'événement veineux thromboembolique le plus fréquent a été une embolie pulmonaire de grades 3-4 dont une fatale dans le groupe axitinib (1,7% versus 0,6%).

- Événements artériels emboliques et thrombotiques

Des événements artériels thromboemboliques ont été rapportés chez 1,1% des patients du groupe axitinib (grades 3-4) et chez 0,8% (dont 0,6% de grades 3-4) du groupe sorafenib. L'événement artériel thromboembolique le plus fréquent dans le groupe axitinib a été une ischémique transitoire (0,8%).

- Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez 16,2% (dont 1,4% de grades 3-4) des patients du groupe axitinib et chez 18% (dont 3,1% de grades 3-4) du groupe sorafenib. Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés ont été : épistaxis (6,1 versus 4,2%), hémoptysie (2,2% versus 3,9%), hématurie (3,3% versus 2%), hémorragie rectale (2,2% versus 3,9%) et hémorragie gingivale (1,1% versus 2,3%). ».

### 6.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni le PGR correspondant à la version 12.2 du 18 décembre 2018.

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effets indésirables cutanés sévères</li> <li>- Syndrome de leuco encéphalopathie postérieure réversible</li> <li>- Hémorragies dont les hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales et cérébrales</li> <li>- Thromboses artérielles (infarctus du myocarde)</li> <li>- Insuffisance cardiaque congestive</li> <li>- Carcinome épidermoïde cutané</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Pneumopathie interstitielle</li> <li>- Hépatite médicamenteuse</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombose artérielle (ischémie cérébrale)</li> <li>- Troubles de la cicatrisation</li> <li>- Microangiopathie</li> <li>- Torsades de pointes</li> <li>- Grossesse et allaitement</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	Néant

A noter que suite à la mise à jour récente de la guideline européenne sur les bonnes pratiques de Pharmacovigilance, des risques importants identifiés (syndrome main pied, hypertension,

augmentation des lipases, amylases et pancréatite symptomatique, hypophosphatémie) ne sont notamment plus listés dans le PGR mais leur surveillance sera poursuivie dans le cadre des PSUR (rapports périodiques de pharmacovigilance).

### 6.3.3 Données issues des PSUR

Les données issues des PBRE 15.1 et 17 couvrant la période du 01/01/2016 au 31/12/2017 ont été fournies par le laboratoire.

Depuis décembre 2017, un signal de « pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) » avec NEXAVAR (sorafenib) a été notifié par le PRAC (23/11/2018). Le 11 avril 2019, le PRAC a conclu que les informations n'étaient pas suffisantes pour confirmer le lien causal entre sorafenib et l'AGEP. Aucune action supplémentaire de pharmacovigilance n'a été demandée, les activités de pharmacovigilance de routine ont été considérées comme suffisantes.

### 6.3.4 Données issues du RCP

Le RCP a fait l'objet d'un ajout de nouvelles mises en garde (cf. Rubrique 4.4 du RCP) :

- « Hypoglycémie : une diminution de la glycémie, dans certains cas cliniquement symptomatique et nécessitant une hospitalisation suite à une perte de connaissance, a été rapportée chez des patients traités par sorafenib. En cas d'hypoglycémie symptomatique, le sorafenib doit être arrêté de façon temporaire. Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être contrôlée régulièrement afin d'évaluer la nécessité d'ajuster la posologie du traitement antidiabétique. » (AMM en date du 25/06/2018) ;
- « Anévrismes et dissections artérielles : L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de Nexavar, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme » (AMM du 24/09/2019).

## 06.4 Données d'utilisation

### 6.4.1 Bases de données

Le laboratoire a cité une analyse réalisée à partir des bases du SNIIRAM et du PMSI. Compte de la période concernée par cette analyse (2012-2014) et de l'évolution récente de la stratégie thérapeutique, ces données ne seront pas rapportées. Pour les mêmes raisons, l'analyse rétrospective réalisée jusqu'en 2015 à partir de la base IQVIA-RWD ne sera pas décrite.

Etant un médicament de prescription hospitalière, la spécialité NEXAVAR (sorafenib) n'apparaît pas dans le panel EPPM- DOREMA.

### 6.4.2 Etudes observationnelles

Le laboratoire a fourni, uniquement sous forme d'abstract, des données issues d'études observationnelles (EU-ARCCS<sup>26</sup> et PREDICT<sup>27</sup>), qui ne seront pas prises en compte dans cet avis.

<sup>26</sup> Beck J. et al. First analysis of a large open-label, non comparative study of sorafenib in European Patients with Advanced RCC (EU-ARCCS). P-7137 ESMO 2009

<sup>27</sup> Jäger D. et al. PREDICT (patient characteristics in renal cell carcinoma and daily practice treatment with NEXAVAR) global non interventional study : first interim results. P-7128 ESMO 2009

## 06.5 Résumé & discussion

Lors de l'inscription de NEXAVAR (sorafenib) dans le traitement 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 comme inadaptés, la commission de la Transparence avait octroyé un SMR important et une ASMR II dans la prise en charge (avis du 06/09/2006).

Historiquement, les cytokines (interféron alfa ou d'interleukine 2) étaient couramment utilisées dans le traitement du carcinome rénal avancé. De par l'intégration de thérapies ciblées et de l'immunothérapie par anti-PD-1 dès la première ligne de traitement, la prise en charge du carcinome rénal avancé a été profondément modifiée. La place des cytokines (interféron alfa ou d'interleukine 2) est ainsi devenue très marginale.

Dans ce contexte, et considérant le libellé de l'indication AMM qui restreint la place de NEXAVAR (sorafenib) après échec des cytokines, la Commission a souhaité dans le cadre du renouvellement quinquennal, réévaluer le SMR et l'ASMR de NEXAVAR (sorafenib) dans cette indication.

A l'appui de cette réévaluation, le laboratoire a fourni des publications portant sur des études cliniques de phase III dans lesquelles sorafenib était utilisé comme comparateur. A l'exception de l'étude pivot 11213 ou TARGET (sorafenib versus placebo) et de l'étude AXIS (axitinib versus sorafenib), ces publications n'apportent pas d'information pour étayer la place de NEXAVAR (sorafenib) dans son indication AMM, après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2.

Dans l'étude de phase III (TARGET) disponible pour évaluer l'effet du traitement par NEXAVAR (sorafenib) versus placebo chez 903 patients ayant un carcinome rénal avancé (non résécable et/ou métastatique) et un score pronostic de leur maladie bon ou intermédiaire, après échec d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement par interféron alpha ou interleukine 2, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 5,6 mois dans le groupe sorafenib versus 2,8 mois dans le groupe placebo,  $p < 0,000001$  (résultats déjà pris en compte lors de l'évaluation initiale). Lors de l'analyse finale, la survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (17,8 mois versus 15,2 mois ; NS) [donnée complémentaire fournie dans le cadre de la réévaluation].

Dans l'étude AXIS de phase III comparant en ouvert axitinib (INLYTA) au sorafenib (NEXAVAR) déjà évaluée dans l'avis d'inscription d'INLYTA du 9 janvier 2013, il avait été montré, dans le sous-groupe préalablement traités par cytokine, que la médiane de survie sans progression avait été plus longue dans le groupe axitinib que dans le groupe sorafenib (12,1 mois versus 6,5 mois soit un gain de 5,6 mois). La survie globale n'avait pas été différente entre axitinib et sorafenib.

Les effets indésirables graves les plus importants avec NEXAVAR (sorafenib) sont : infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/crise hypertensive. Les effets indésirables les plus fréquents sont : diarrhée, fatigue, alopecie, infection, syndrome main-pied (correspondant au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA) et rash.

Considérant les données d'efficacité et de tolérance disponibles, dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, NEXAVAR (sorafenib) n'a pas démontré d'impact sur la morbi-mortalité dans la stratégie thérapeutique. En effet, aucun bénéfice sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré, ni versus placebo (étude pivot de phase III TARGET), ni versus INLYTA (axitinib) (étude AXIS). De plus, l'indication de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib), après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2, ne correspond plus à la prise en charge actuelle qui comporte désormais différentes options de traitement.

En conséquence, dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 dont la place est devenue marginale, NEXAVAR (sorafenib) n'apporte plus de réponse au besoin médical identifié à la suite des modifications de la prise en charge.

## 06.6 Programme d'études

Aucune étude en cours ou à venir n'est prévu par le laboratoire.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La stratégie de prise en charge thérapeutique au stade avancé repose sur des traitements systémiques dont l'objectif est d'améliorer la survie globale et la qualité de vie des patients.

Jusqu'en 2007, la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rein métastatique reposait essentiellement sur l'utilisation des cytokines : interleukine-2 ou l'aldesleukine (PROLEUKIN) et interféron alpha ou ROFERON-A).

**Les traitements recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne** chez les patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires en situation de pronostic bon ou intermédiaire sont<sup>7, 8, 9</sup> : **les inhibiteurs des tyrosines kinases** (ITK) avec SUTENT (sunitinib) et VOTRIENT (pazopanib) ; **l'association AVASTIN** (bevacizumab)/**interféron** ; et depuis le 11/01/2019, **l'immunothérapie** avec l'association de OPDIVO (anti-PD-1 , nivolumab) à YERVOY (anti-CTLA-4 , ipililumab) pour les patients de risque intermédiaire. La supériorité de l'association OPDIVO/YERVOY a été établie vis-à-vis du SUTENT (sunitinib) en termes de survie globale chez des patients à risque intermédiaire ou élevé<sup>10</sup>.

Depuis l'arrivée de ces thérapies dites ciblées, la place des cytokines est devenue de plus en plus marginale ; en 2014, la Commission<sup>11</sup> avait considéré qu'« elle serait limitée à un sous-groupe sélectionné de patients en situation de bon pronostic tels que défini par le groupe français d'immunothérapie : patients en bon état général (indice de Karnofsky > 80%) et ayant un seul site métastatique (habituellement pulmonaire), en première ligne de traitement » (SMR faible et ASMR V dans la prise en charge).

Chez les patients en situation de mauvais pronostic, le traitement préconisé était le temsirolimus (TORISEL), inhibiteur de mTOR. Ces recommandations ont été actualisées en 2018 pour intégrer l'association nivolumab/ipililumab (OPDIVO/YERVOY).

**Les traitements de deuxième ligne** du carcinome rénal à cellules claires sont :

- **en cas d'échec des ITK** [SUTENT (sunitinib), VOTRIENT (pazopanib)] ou **de l'AVASTIN** (anticorps monoclonal anti-VEGF, bevacizumab) **en association à l'interféron** : les traitements standards sont désormais OPDIVO (nivolumab, AMM du 04/04/2016) ou CABOMETYX (cabozantinib, AMM du 09/09/2016). Ces traitements supplantent AFINITOR (everolimus) compte tenu de la démonstration de leur supériorité en survie globale<sup>12, 13</sup>. INLYTA (axitinib) resterait une option. Contrairement à INLYTA (axitinib) ou à AFINITOR (everolimus), NEXAVAR (sorafenib) n'a pas d'AMM chez les patients en échec du sunitinib ou de tout autre thérapie ciblée anti-VEGF.
- **en cas d'échec des cytokines**, les traitements standards étaient INLYTA (axitinib) ou NEXAVAR (sorafenib).

**Place de NEXAVAR (sorafenib) dans la stratégie thérapeutique :**

L'indication de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib) dans le traitement du carcinome rénal avancé est restreinte aux patients en échec aux cytokines (interféron alfa ou interleukine 2) ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés. Or, la place des cytokines est de plus en plus marginale du fait de l'utilisation des thérapies dites ciblées qui les ont supplanté. Ainsi, NEXAVAR, dont l'utilisation découle de celle des cytokines, n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du carcinome rénal avancé.

Les autres situations cliniques, notamment en cas d'échec à un traitement autre que les cytokines (thérapies dites ciblées, immunothérapie anti-PD-1...), ne relèvent pas du périmètre de l'AMM de NEXAVAR (sorafenib).

## 08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 08.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le carcinome rénal au stade avancé est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité reste important après échec des cytokines.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ NEXAVAR (sorafenib) n'a plus de place dans la prise en charge de ces patients (cf. paragraphe 07 Place dans la stratégie) dans l'indication de l'AMM restreinte aux patients ayant un carcinome rénal avancé en échec aux cytokines (interféron alfa ou interleukine 2), dont l'utilisation est de plus en plus marginale, ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

#### **Intérêt de santé publique (ISP)**

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du rein à cellules claires avancé, en situation de bon pronostic,
  - de l'incidence du cancer du rein estimée à 15 323 nouveaux cas par an en France en 2018,
  - de l'absence de besoin médical après échec des cytokines, dont leur place est devenue marginale,
  - de l'absence de réponse apportée par NEXAVAR (sorafenib) au besoin médical identifié en deuxième ligne à la suite des modifications de la prise en charge (cf. paragraphe 02 Besoin médical),
  - de l'absence d'élément permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins ou de l'organisation des soins,
- NEXAVAR (sorafenib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXAVAR (sorafenib) est **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale** dans l'indication de l'AMM au regard de la prise en charge actuelle.

### 08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

## 09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

La Commission donne un **avis défavorable** au maintien de 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 de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

#### ▶ **Conditionnements**

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

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

#### ► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de NEXAVAR (sorafenib).

## 010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 2 octobre 2019 Date d'adoption : 23 octobre 2019
Présentations concernées	<b>NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé B/28 (CIP : 34009 376 137 2 9)</b>
Parties prenantes / expertise externe	Non / Non
Demandeur	BAYER HEALTHCARE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/07/2006 puis rectificatifs du : - 29 octobre 2007 : extension d'indication au traitement du carcinome hépatocellulaire ; - 23 mai 2014 : extension d'indication au traitement du carcinome thyroïdien progressif localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürtle), réfractaire à l'iode radioactif.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services cancérologie, hématologie et oncologie médicale
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs des protéines kinases L01XE05 sorafenib

### 10.1.1 Autres indications de l'AMM

#### « Carcinome hépatocellulaire

NEXAVAR est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (Cf. rubrique 5.1).

#### Carcinome thyroïdien différencié

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.»

Ces indications font l'objet d'un avis séparé en date du 23/10/2019.