



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis**  
**9 octobre 2019**

*Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 17 juillet 2019  
a fait l'objet d'une audition le 9 octobre 2019.*

***lenvatinib***

**LENVIMA 4 mg, gélule**

Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 300 189 4 1)

**LENVIMA 10 mg, gélule**

Boîte de 30 gélules (CIP : 34009 300 189 5 8)

Laboratoire EISAI

Code ATC	<b>L01XE29 (inhibiteur de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>«LENVIMA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.»</b>

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

SMR	La Commission considère que le service médical rendu par LENVIMA est <u>insuffisant</u> au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet.
ISP	LENVIMA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la non-infériorité (sans démonstration de la supériorité) du lenvatinib par rapport au sorafénib en termes de survie globale et des limites méthodologiques de cette démonstration : <ul style="list-style-type: none"> <li>- population très sélectionnée (Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1), sans preuve histologique du carcinome hépatocellulaire requise,</li> <li>- étude réalisée en ouvert,</li> <li>- possibilité pour les patients du groupe lenvatinib d'être traités par sorafénib en cas de progression de la maladie alors que l'inverse n'était pas possible,</li> <li>- choix de la borne de non infériorité de 1,08, ce qui correspond à une perte d'efficacité consentie de 40% de l'effet réel de sorafénib versus placebo,</li> </ul> </li> <li>- la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie-Pacifique en majorité dont la répartition des étiologies de l'hépatocarcinome ne correspond pas à l'épidémiologie française),</li> <li>- le profil de tolérance dégradé de lenvatinib par rapport à sorafénib (une fréquence supérieure d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade <math>\geq 3</math> et de décès dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib)</li> <li>- l'impossibilité d'identifier les patients qui ne pourraient pas recevoir sorafénib mais seraient éligibles à lenvatinib considérant notamment que les deux médicaments appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique, la Commission considère qu'une perte de chance pour le patient de recevoir LENVIMA ne peut être exclue et que l'utilisation du sorafénib doit donc être privilégiée.</li> </ul> <p>Par conséquent, LENVIMA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable chez les patients adultes qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28/05/2015 Date de l'extension d'indication (objet du présent avis) : 20/08/2018  <u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> : étude observationnelle pour caractériser le profil de tolérance (dont toxicité hépatique) en conditions réelles d'utilisation en Europe chez les patients atteints d'un CHC, y compris ceux avec un Child-Pugh B, et de récolter les données de survie globale et les caractéristiques des patients à l'inclusion.	
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	
Classification ATC	L L01 L01X L01XE L01XE29	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Agents antinéoplasiques Autres agents antinéoplasiques Inhibiteurs de protéines kinases lenvatinib

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande de modification des conditions d'inscription des spécialités LENVIMA (lenvatinib), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, suite à l'extension d'indication obtenue en août 2018 : « *en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur* ».

Le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V par rapport à NEXAVAR (sorafénib) dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir chez les patients dont la fonction hépatique est préservée (stade Child Pugh A).

A titre d'information, NEXAVAR a obtenu une AMM en octobre 2007 dans le « *traitement du carcinome hépatocellulaire* ». Dans son avis en date du 05/03/2008 la commission a octroyé à NEXAVAR un SMR important et une ASMR de niveau IV (mineure) dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, à savoir chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec fonction hépatique conservée (stade Child Pugh A), non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional, ou en échec à l'un de ces traitements.

Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinases (ITK) qui inhibe sélectivement les activités kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), en plus d'autres récepteurs de tyrosine kinase liés aux voies proangiogéniques et oncogéniques, dont les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et les récepteurs KIT et RET.

LENVIMA est également indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif et progressif. Dans son avis du 2 décembre 2015, la Commission a considéré que le SMR était important dans cette indication et lui a octroyé une ASMR IV dans la prise en charge au même titre que NEXAVAR.

A noter que le lenvatinib a également été évalué par la Commission le 21 février 2018 sous le nom de marque KISPLYX en association avec l'everolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé en 2<sup>ème</sup> ligne. Dans cette indication la commission a considéré que le SMR de KISPLYX était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LENVIMA est indiqué en monothérapie 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.

**LENVIMA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur (voir rubrique 5.1 du RCP). »**

## 04 POSOLOGIE

### « Carcinome hépatocellulaire

La dose quotidienne recommandée de lenvatinib est de 8 mg (deux gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients dont le poids est < 60 kg et de 12 mg (trois gélules de 4 mg) une fois par jour pour les patients dont le poids est ≥ 60 kg. [...]

### Adaptations posologiques et arrêt du traitement pour le CHC

[...]

**Tableau 2 Modifications de la dose quotidienne recommandée de lenvatinib chez les patients atteints de CHC**

Dose initiale		Poids ≥ 60 kg 12 mg (trois gélules de 4 mg par voie orale une fois par jour)	Poids < 60 kg 8 mg (deux gélules de 4 mg par voie orale une fois par jour)
<b>Toxicités persistantes et intolérables de grade 2 ou 3<sup>a</sup></b>			
Effet indésirable	Modification	Dose adaptée <sup>b</sup> (poids ≥ 60 kg)	Dose adaptée <sup>b</sup> (poids < 60 kg)
Première occurrence <sup>c</sup>	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial <sup>d</sup>	8 mg (deux gélules de 4 mg) par voie orale une fois par jour	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale une fois par jour
Deuxième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial <sup>d</sup>	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale une fois par jour	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale tous les deux jours
Troisième occurrence (même effet ou nouvel effet)	Arrêter jusqu'à résolution au grade 0 ou 1 ou à l'état initial <sup>d</sup>	4 mg (une gélule de 4 mg) par voie orale tous les deux jours	Arrêter
<b>Toxicités engageant le pronostic vital (grade 4) : Arrêter<sup>e</sup></b>			
<p>a. Traiter la nausée, les vomissements ou la diarrhée avant d'interrompre ou de réduire la dose.</p> <p>b. Réduire la dose progressivement en fonction de la dose précédente (12 mg, 8 mg, 4 mg ou 4 mg tous les deux jours).</p> <p>c. Toxicité hématologique or protéinurie : aucune adaptation de la dose nécessaire pour la première occurrence.</p> <p>d. Pour la toxicité hématologique, l'administration peut reprendre dès la résolution au grade 2; pour la protéinurie, reprendre l'administration dès la résolution à moins de 2 g/24 heures.</p> <p>e. À l'exception des anomalies biologiques considérées comme n'engageant pas le pronostic vital, qui peuvent être gérées comme des effets de grade 3. »</p>			

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers du foie (environ 90%)<sup>1</sup> avec une incidence en France estimée à environ 9 600 nouveaux cas par an en 2018<sup>2</sup>. Ce type de cancer du foie se développe le plus souvent sur une cirrhose hépatique (80% à 90% des cas) d'étiologie diverse (hépatite B, hépatite C, alcoolisme chronique, stéatose hépatique, diabète notamment). Dans de rares cas, il survient sur un foie sain. Le pronostic du cancer primitif du foie reste l'un des plus mauvais de tous les cancers avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 15%<sup>3</sup>.

La prise en charge du CHC dépend du stade de la maladie et de l'état général des patients<sup>4,5,6,7</sup>. Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC<sup>7</sup>. Plusieurs classifications ou scores ont donc été proposés dont la classification « *Barcelona Clinic Liver Cancer* » (BCLC)<sup>8</sup> qui a l'avantage de permettre une stratification pronostique et de proposer un algorithme de traitement.

Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC 0-A), les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence. A des stades plus avancés, des traitements systémiques peuvent être proposés avec comme objectif d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients. Ainsi, la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) est recommandée pour les patients au stade multinodulaire, non résécable (stade intermédiaire BCLC B). En cas d'échec, de maladie réfractaire ou d'inéligibilité à la TACE, ou en présence d'un envahissement vasculaire et/ou d'atteinte extra hépatique (stade avancé BCLC C), un traitement par sorafénib est préconisé chez les patients avec un état général préservé (ECOG ≤ 2) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A). Chez les patients avec une maladie très avancée (stade BCLC D), seuls les soins de supports à visée palliative ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés.

Chez les patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable (stades BCLC B ou C) qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur, le besoin médical est donc considéré comme partiellement couvert par le sorafénib. Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de traitements mieux tolérés et/ou plus efficaces à ce stade de la maladie.

<sup>1</sup> Borie F et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 984-9

<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> Njei B, Rotman Y, Ditah I et al. Emerging Trends in Hepatocellular Carcinoma Incidence and Mortality. *Hepatology* 2015; 61: 191-9

<sup>4</sup> Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): iv238–55 and e-update on February 2019.

<sup>5</sup> European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182-236

<sup>6</sup> NCCN clinical practice guideline for oncology. Hepatobiliary cancers. March 2019. Version 2.2019

<sup>7</sup> Thésaurus National de cancérologie digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Mise à jour le 19/03/2019. Disponible sur : [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-07-chc\\_19-03-2019-vf.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-07-chc_19-03-2019-vf.pdf)

<sup>8</sup> Algorithme thérapeutique « Barcelona clinic liver cancer (BCLC) » prenant en compte : le score de performance du patient, la taille de la tumeur, le score Child-Pugh, le nombre de lésion tumorale, la dissémination vasculaire et la présence de métastase extra-hépatique.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de LENVIMA sont les traitements médicamenteux ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés chez les patients ayant un CHC avancé ou non résécable (stades BCLC B et C) n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs médicamenteux de LENVIMA sont les traitements systémiques utilisés en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne de traitement au stade intermédiaire BCLC B (stade multinodulaire, non résécable) chez les patients inéligibles, en échec ou réfractaires à la chimio-embolisation (TACE) ainsi que les traitements systémiques de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients au stade avancé BCLC C. A ce jour, seul le sorafénib (NEXAVAR) est autorisé et recommandé dans ces situations.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>NEXAVAR</b> (sorafénib)  <i>Bayer</i>	Oui	Traitement du carcinome hépatocellulaire	05/03/2008	Important	ASMR IV chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec fonction hépatique conservée (stade Child Pugh A), non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional, ou en échec à l'un de ces traitements.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que d'autres médicaments, notamment des protocoles de chimiothérapies (FOLFOX, PIAF, HIAC, doxorubicine...) sont cités dans les recommandations<sup>4,5</sup> mais ne sont pas recommandés dans la prise en charge du CHC en raison de résultats négatifs dans les essais cliniques ou d'une toxicité accrue. Ils ne constituent donc pas des comparateurs cliniquement pertinents de LENVIMA.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

#### ► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de lenvatinib (LENVIMA) chez les patients ayant un CHC avancé ou non résécable (stades BCLC B et C) et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur est le sorafénib (NEXAVAR).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte au patients Child-Pugh A et ECOG 0-1
Allemagne	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA
Belgique	Oui	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Indication de l'AMM

Dans l'indication concernée, LENVIMA dispose également d'une AMM aux Etats-Unis (traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients atteints d'un CHC non résécable) et au Japon (CHC non résécable).

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription des spécialités LENVIMA repose sur les données cliniques issues de l'étude pivot de phase III REFLECT 304, qui a évalué le lenvatinib par rapport au sorafénib.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Étude pivot REFLECT 304

##### 8.1.1.1 Méthode

Référence	Étude REFLECT-304 (E7080-G000-304) <i>Masatoshi Kudo et al., Lenvatinib versus sorafénib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non – inferiority trial. Lancet. 2018;391:1163-1173</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	NCT01761266
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la <u>non infériorité</u> en termes de survie globale (SG) de lenvatinib par rapport à sorafénib en première ligne de traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable.
<b>Type d'étude</b>	Étude pivot de phase III, de non-infériorité, multicentrique, internationale, contrôlée <i>versus</i> sorafénib, randomisée (randomisation stratifiée sur la région géographique, l'invasion de la veine porte ou l'étendue extra-hépatique, le statut ECOG et le poids) et menée en ouvert sur deux groupes parallèles
<b>Date et durée de l'étude</b>	<i>Étude en cours</i> (phase d'extension) <u>Date du premier patient inclus</u> : 1 <sup>er</sup> mars 2013 <u>Date de l'extraction de base pour l'analyse principale</u> : 13 novembre 2016
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	183 centres en Asie, Amérique du Nord, Union Européenne (14 centres en France ayant inclus 52 patients), Russie et Israël.
<b>Schéma de l'étude</b>	L'étude est composée de 3 phases (cf. figure ci-dessous) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>une phase de pré-randomisation</u>, composée d'une période de screening et d'inclusion ;</li> <li>- <u>une phase de randomisation</u>, qui s'étend jusqu'à la date d'analyse du critère de jugement principal, qui comprend une période de traitement et une période de suivi en cas d'arrêt de traitement avant la date d'analyse ;</li> <li>- et <u>une phase d'extension</u>, pour les sujets toujours dans l'étude à la date d'analyse qui continueront le traitement en cours ou le suivi s'ils ont arrêté le traitement.</li> </ul>



	<p>Phase: Prerandomization Randomization Phase Extension Phase<sup>a</sup></p> <p>Period: Screening Baseline Treatment Period Follow-Up Period</p> <p>Lenvatinib (E7080) (QD)</p> <p>Sorafenib (BID)</p> <p>R = Randomization</p> <p>≤ Day -21 Day -1</p> <p>Every 4 week safety assessments (weekly for the first 4 weeks)</p> <p>Off-treatment visit (30 days after last dose)</p> <p>700 deaths</p> <p>Every 8 week tumor assessments</p> <p>BID = twice daily, QD = once daily</p> <p>a: Extension Phase will consist of treatment cycles and Follow-Up Period. All subjects who are still on treatment cycles or in Follow-Up Period at that time will continue on the same study treatment they have received in the Randomization Phase.</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultes ≥ 18 ans avec un diagnostic histologique ou cytologique d'hépatocarcinome non résécable ou un diagnostic clinique établi selon les critères de l'AASLD (<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>)</li> <li>≥ 1 lésion hépatique ou non hépatique mesurable par les critères mRECIST</li> <li>Sujets classés au stade B (non éligible à une chimio-embolisation) ou C selon la classification BCLC (<i>Barcelona Clinic liver Cancer</i>)</li> <li>Stade A du score Child-Pugh</li> <li>Pression artérielle contrôlée de manière adéquate avec ou sans traitement antihypertenseur</li> <li>Statut de performance ECOG de 0 à 1</li> <li>Survie estimée ≥ 12 semaines</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antécédents de traitement systémique anticancéreux pour l'hépatocarcinome avancé ou non résécable*</li> <li>Hépatocarcinome invasif ≥ 50% du volume du foie, envahissement des voies biliaires ou du tronc portal.</li> <li>Trouble cardiovasculaire important (antécédent d'insuffisance cardiaque congestive de classe ≥ II 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 à l'inclusion nécessitant un traitement médical)</li> <li>Troubles de l'absorption gastro-intestinale ou hémoptysie active dans les 28 jours précédant la randomisation</li> <li>Trouble de coagulation à l'origine de saignement qui requière une surveillance de l'INR, warfarine ou autre anti vitamine K.</li> <li>Varice gastrique ou œsophagienne qui requière un traitement dans les 28 jours précédant la randomisation</li> <li>Patients avec métastases cérébrales</li> </ul> <p><i>*Un traitement anticancéreux préalable était autorisé uniquement s'il s'agissait d'un traitement adjuvant ou d'un traitement local administré concomitamment à une chirurgie</i></p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p><u>Groupe expérimental</u> : <b>Lenvatinib</b> PO 1 fois par jour (J1=J28). Posologie définie selon le poids corporel à l'inclusion (≥ 60 kg : 12 mg / jour ; &lt; 60 kg : 8 mg/ jour)*</p> <p><u>Groupe contrôle</u> : <b>Sorafénib</b> 400 mg PO 2 fois par jour (J1=J28)**</p> <p><i>Les traitements étaient donnés jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, à la demande du patient ou en cas de retrait du consentement.</i></p> <p><i>A noter que les patients du groupe lenvatinib pouvaient recevoir du sorafénib en cas de progression de la maladie alors que les patients du groupe sorafénib ne pouvaient pas recevoir du lenvatinib post progression conformément à l'AMM du lenvatinib.</i></p> <p><i>* Des sauts de dose, des réductions de dose ou des arrêts de traitement étaient autorisés en cas de toxicité liée au lenvatinib. En cas de réduction de dose, la dose ne pouvait être augmentée par la suite.</i></p> <p><i>** Ajustements de doses autorisés en cas de toxicité liée au sorafénib. En cas de réduction de dose, la dose ne pouvait être réaugmenté par la suite.</i></p>



<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Randomisation centralisée selon un ratio 1:1 (lenvatinib vs. sorafénib) et stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Région géographique : Asie-Pacifique vs. Régions de l'ouest (UE, États-Unis etc.)</li> <li>- Envahissement de la veine porte et/ou extrahépatique : oui vs. non</li> <li>- Score de performance ECOG : PS = 0 vs. PS = 1</li> <li>- Poids corporel : &lt; 60 kg vs. ≥ 60 kg</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause*</p> <p><i>* Censure à la date de cut-off pour les patients dont le décès n'a pas été documenté au moment de l'analyse ou à la date du dernier contact pour les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement</i></p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie sans progression (SSP)</b> définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de la première progression de la maladie ou du décès. *</li> <li>▪ <b>Temps jusqu'à progression (TP)</b> définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de la première progression de la maladie. *</li> <li>▪ <b>Taux de réponse objective (TRO)</b> défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon les critères mRECIST. *</li> <li>▪ <b>Qualité de vie</b> évaluée selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-HCC-18</li> </ul> <p><i>* les critères secondaires de réponse clinique étaient évalués par l'investigateur selon les critères mRECIST pour les lésions hépatiques et les critères RECIST 1.1 pour les lésions extra-hépatiques.</i></p> <p><u>Critères de jugements secondaires exploratoires:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Taux de contrôle de la maladie (non présenté dans ce document)</li> <li>▪ Taux de bénéfice clinique (non présenté dans ce document)</li> <li>▪ Qualité de vie évaluée selon le questionnaire générique EQ5D-3L (non présenté dans ce document)</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Afin de mettre en évidence lors de l'analyse finale une différence d'environ 2,5 mois entre les deux groupes de traitement en faveur du groupe lenvatinib (10 mois vs 12,5 mois ; HR = 0,8), avec une borne de non-infériorité de l'intervalle de confiance du HR de 1,08 (justification de la borne de non-infériorité ci-dessous), 700 événements (décès) étaient attendus pour l'analyse en ITT (analyse principale) et 666 pour l'analyse en PP (analyse de sensibilité).</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires a donc été évalué à 940 (470 dans chaque groupe) pour obtenir une puissance d'environ 97 % avec un risque <math>\alpha</math> de 0,05 pour la SG (en tenant compte du taux annuel de déviations majeures de 5 %, du taux d'inclusion de 39 patients par mois et de la durée d'inclusion de 24 mois)</p> <p>A noter qu'en supposant un HR réel pour la survie globale de 0,8 en faveur de lenvatinib, la puissance associée à la démonstration de la supériorité du lenvatinib serait approximativement de 82%.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyses intermédiaires et finale</u></p> <p>Deux analyses intermédiaires pour futilité ont été planifiées à 30% (n =210) et 70% (n = 490) du nombre maximal d'événements requis.</p> <p>L'analyse finale était prévue lorsque 700 événements (décès) seraient apparus dans la population ITT.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <p>Les analyses principales pour l'efficacité et la qualité de vie ont été conduites sur la population en intention de traiter (<u>population ITT</u> = patients analysés selon leur groupe de randomisation). Une analyse de sensibilité a été conduite sur la population <i>per protocole</i> (<u>population PP</u> = patients analysés selon leur groupe de randomisation pour les patients ayant reçu au moins une dose de traitement)</p> <p>Les analyses de la tolérance ont été réalisées sur la <u>population SAS</u> (<i>safety analysis Set</i> = patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, selon le traitement effectivement reçu)</p> <p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p>L'évaluation des médianes de survie globale et de survie sans progression ainsi que la durée de réponse ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier en utilisant un test du Log-Rank stratifié (critères de stratification lors de la randomisation). Les Hazard Ratio et leur IC<sub>95%</sub> ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié.</p> <p>Si la borne supérieure de l'IC<sub>95%</sub> était inférieure à la borne de non-infériorité égale à 1,08, la non-infériorité du lenvatinib vs sorafénib pouvait être revendiquée au risque bilatéral alpha de 0,05 et la</p>

supériorité pouvait ensuite être testée selon le même seuil. En utilisant la méthode méta analytique proposée par Parmar et al. 1998<sup>9</sup>, l'estimation du HR poolé de la survie globale de sorafénib vs placebo est de 0,69 ; IC<sub>95%</sub> [0,57 ; 0,83]. Cette estimation est basée sur les résultats de SG de deux essais cliniques ayant évalué le sorafénib vs placebo, l'essai SHARP<sup>10</sup> (10,7 mois vs 7,9 mois ; HR = 0,69) et l'essai Asia-Pacifique<sup>11</sup> (6,5 mois vs 4,2 mois ; HR = 0,68). La borne de non infériorité à 1,08 a quant à elle été estimée selon la méthode de la limite supérieure de l'intervalle de confiance de Rothmann et al. 2003 et correspond à une préservation d'au moins 60 % de l'effet réel de sorafénib vs placebo.

En cas de non infériorité établie sur le critère de jugement principal, les critères secondaires étaient testés de manière hiérarchisée (pour la supériorité).

La supériorité de lenvatinib vs sorafénib en termes de taux réponse objective (TRO) sera testée par le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les facteurs de stratification en estimant la différence des taux de répondeurs et l'OR de la différence.

#### Contrôle du risque alpha :

Si la borne supérieure de l'IC<sub>95%</sub> est inférieure à la borne de non-infériorité égale à 1,08, la non-infériorité du lenvatinib vs sorafénib pourra être revendiquée au risque bilatéral alpha de 0,05 et la supériorité pourra ensuite être testée selon le même seuil. Aucun contrôle de risque alpha spécifique n'a été réalisé concernant la multiplicité des analyses sur le critère de jugement principal (non infériorité et supériorité) compte tenu du principe des tests fermés (« *closed testing procedure* »).

En cas de non infériorité établi sur le critère de jugement principal, les critères secondaires ont été testés de manière hiérarchisée au risque bilatéral alpha de 0,05 ce qui a permis de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des analyses. En cas de résultats négatif sur l'un des critères de jugement secondaire hiérarchisés, l'analyse était ensuite considérée comme exploratoire.

Des analyses en sous-groupe ont également été réalisées de façon exploratoire sans contrôle du risque alpha.

#### Principaux amendements au protocole

Au total, 3 amendements au protocole ont été effectués depuis sa première version du 12 novembre 2012. Le 1<sup>er</sup> amendement (6 janvier 2014) a principalement consisté à des ajouts et précisions concernant certains critères de sélection (traitements anticancéreux préalables, traitements concomitants, etc.), l'ajout du questionnaire EORTC-QLQ-C30 en tant que critère de jugement secondaire de la qualité de vie (avec mise à jour de l'analyse statistique) et la modification du délai de suivi pour la survie globale (de 2 à 3 mois). Les deux amendements suivant ont consisté à des modifications et clarification concernant les événements indésirables.

A noter également qu'un changement a eu lieu concernant les analyses prévues. En effet, l'ensemble des analyses d'efficacité ont été effectuées sur les facteurs de stratifications relevées dans le système de réponse vocal/web interactif (IxRS) au lieu des facteurs de randomisation relevés dans le cahier d'observation (CRF) comme établi dans le protocole initial.

### 8.1.1.2 Résultats

#### ► Effectifs

Au total, 954 patients ont été randomisés (478 dans le groupe lenvatinib et 476 dans le groupe sorafénib), correspondant à la population ITT. Parmi ceux-ci, 3 patients (2 dans le groupe lenvatinib et 1 dans le groupe sorafénib) n'ont pas reçu de traitement. La population SAS pour l'analyse de la tolérance était donc composée de 476 patients dans le groupe lenvatinib et 475 dans le groupe sorafénib.

La population PP a quant à elle inclut 467 patients dans le groupe lenvatinib et 462 dans le groupe sorafénib (11 et 14 déviations majeures au protocole).

#### ► Suivi et exposition au traitement

A la date de l'analyse (13 novembre 2016), la durée médiane de traitement était de 5,7 mois (min-max : 0-35) dans le groupe lenvatinib et de 3,7 mois (min-max : 0,1-38,7) dans le groupe sorafénib.

<sup>9</sup> Parmar MK. et al. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med. 1998;17:2815-34.

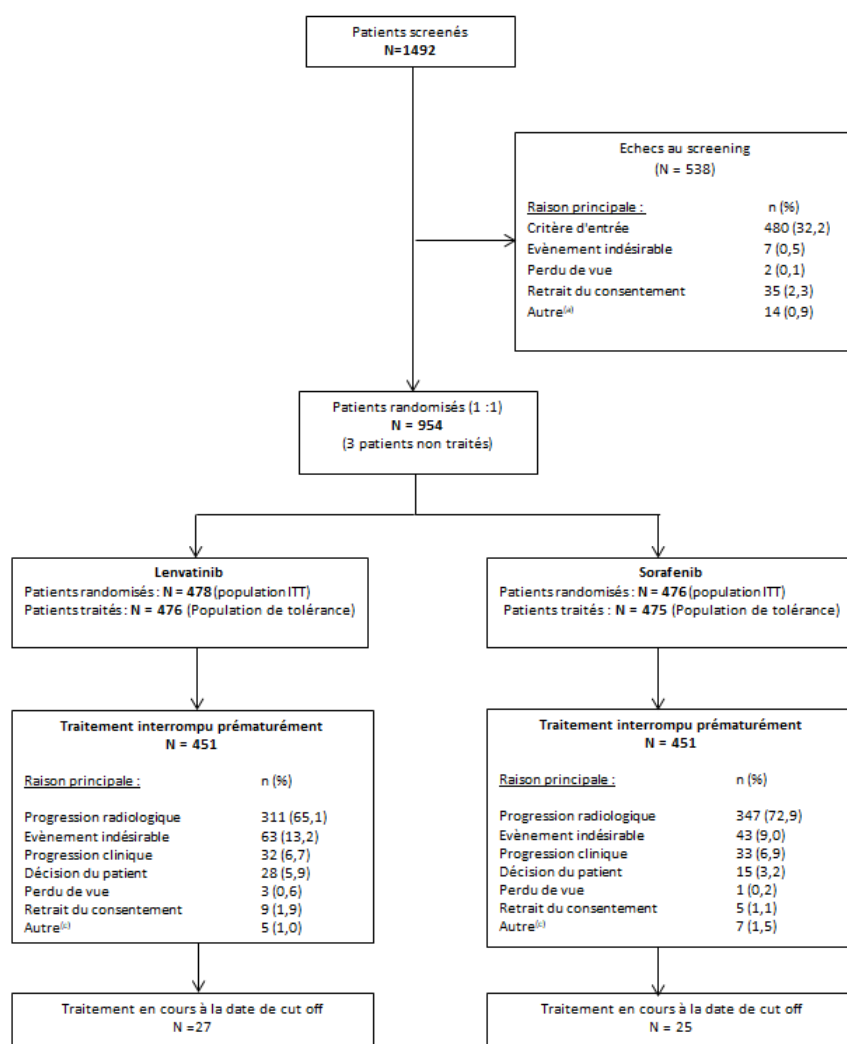
<sup>10</sup> Llovet J. et al. Sorafénib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359:378-90.

<sup>11</sup> Cheng AL. et al. Efficacy and safety of sorafénib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:25-34

À cette date, le nombre de patients ayant interrompu leur traitement prématurément était de 451 dans chaque groupe. Le nombre de patients toujours sous traitement était donc de 27 dans le groupe lenvatinib (5,6 %) et 25 dans le groupe sorafénib (5,2 %). A noter que 164 patients ne recevaient plus le traitement mais étaient suivis pour l'analyse de la survie (82 dans chaque groupe). Au total, 216 patients étaient donc toujours dans l'étude (109 dans le groupe lenvatinib et 107 dans le groupe sorafénib).

Les raisons principales d'arrêt prématuré du traitement étaient la progression radiologique pour 65,1 % des patients du groupe lenvatinib (n = 311) et de 72,9 % des patients du groupe sorafénib (n = 347) ainsi que les événements indésirables pour 13,2 % des patients du groupe lenvatinib (n = 63) et 9,0 % des patients du groupe sorafénib (n = 43). La figure ci-dessous présente la répartition des patients et les arrêts de traitements.

**Figure 1 : Diagramme de flux des patients (étude REFLECT-304)**



### ► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables. Il s'agissait principalement d'hommes (84,4 %), d'âge médian 62 ans dont une majorité avait un score de performance ECOG de 0 (63,4 %).

Les caractéristiques étiologiques étaient légèrement différentes entre les groupes puisque l'hépatite B ou alcool semblaient plus souvent en cause dans le groupe lenvatinib et les patients du groupe sorafénib semblaient plus souvent atteints d'hépatite C.

Les caractéristiques cliniques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient en majorité atteints de CHC au stade C de la classification BCLC (environ 80 %), avaient un score

Child-Pugh A (99,2 %), avaient une cirrhose pour la moitié d'entre eux et un envahissement vasculaire ou extra-hépatique dans environ 70 % des cas. Les patients des groupes lenvatinib et sorafenib présentaient à l'inclusion une stéatose hépatique non alcoolique (NASH) dans 1,9 % et 1,3 % des cas respectivement. A noter que les groupes différaient selon la concentration en alpha-fœtoprotéine (plus importante dans le groupe lenvatinib). Les traitements anticancéreux préalablement reçu pour la maladie ne différaient pas entre les groupes. En moyenne, 70,3 % des patients avaient reçu un traitement anticancéreux préalable (radiothérapie dans 11,4 % des cas, chimio-embolisation dans 51,5 % des cas et hépatectomie dans 28,1 % des cas).

A noter que, contrairement aux critères de sélection, 8 patients (0,8 %) avaient une fonction hépatique dégradée (Child-Pugh B) et 32 patients (3,3 %) avaient préalablement reçu un médicament anticancéreux mais il s'agissait principalement de médecine traditionnelle chinoise ou de médecine herbale (considérées comme des déviations mineures au protocole).

**Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude REFLECT-304 – population ITT)**

	Groupe lenvatinib (n = 478)	Groupe sorafénib (n = 476)	Total (n = 954)
<b>Age - ans</b>			
Moyenne	61,3	61,2	61,3
Ecart-type	11,69	12,01	11,84
Médiane	63,0	62,0	62,0
<b>Genre – n (%)</b>			
Homme	405 (84,7)	401 (84,2)	806 (84,4)
Femme	73 (15,3)	75 (15,8)	148 (15,5)
<b>Région géographique – n (%)</b>			
Ouest	157 (32,8)	157 (33,0)	314 (32,9)
Asie-pacifique	321 (67,2)	319 (67,0)	640 (67,1)
<b>ECOG PS – n (%)</b>			
0	304 (63,6)	301 (63,2)	605 (63,4)
1	174 (36,4)	175 (36,8)	349 (36,6)
<b>Temps depuis le diagnostic - mois</b>			
Moyenne	21,1	23,3	22,2
Ecart-type	30,17	34,66	32,49
Médiane	8,2	9,0	8,5
<b>Étiologie</b>			
Hépatite B	251 (52,5)	228 (47,9)	479 (50,2)
Hépatite C	91 (19,0)	126 (26,5)	217 (22,7)
Alcool	36 (7,5)	21 (4,4)	57 (6,0)
Autres	38 (7,9)	32 (6,7)	70 (7,3)
Non connue	62 (13,0)	69 (14,5)	131 (13,7)
<b>Stade BCLC – n (%)</b>			
B	104 (21,8)	92 (19,3)	196 (20,5)
C	374 (78,2)	384 (80,7)	758 (79,5)
<b>Score Child-Pugh – n (%)</b>			
A	475 (99,4)	471 (98,9)	946 (99,2)
B	3 (0,6)	5 (1,1)	8 (0,8)
<b>Envahissement vasculaire et/ou métastases extra-hépatiques – n (%)</b>			
Oui	329 (68,8)	336 (70,6)	665 (69,7)
Non	149 (31,2)	140 (29,4)	289 (30,3)
<b>Cirrhose sous-jacente – n (%)*</b>			
Oui	243 (50,8)	231 (48,5)	474 (49,7)
Non	235 (49,2)	245 (51,5)	480 (50,3)
<b>Concentration en alpha-fœtoprotéine (AFP)</b>			
Moyenne - ng/mL (ET)	17 507,5 (105 137,3)	16 678,5 (94 789,5)	17 096,5 (100 088,8)
< 200 ng/mL – n (%)	255 (53,3)	286 (60,1)	541 (56,7)
≥ 200 ng / mL – n (%)	222 (46,4)	60 (12,6)	109 (11,4)
<b>Traitement anticancéreux préalable – n (%)</b>			
Total	327 (68,4)	344 (72,3)	671 (70,3)
Radiothérapie	49 (10,3)	60 (12,6)	109 (11,4)

Chimio-embolisation	246 (51,5)	245 (51,5)	501 (51,5)
Hépatectomie	124 (25,9)	144 (30,3)	268 (28,1)
Médicament anticancéreux ( <i>non associé à une intervention</i> )	16 (3,3)	16 (3,4)	32 (3,3)
Adjuvant	2 (0,4)	3 (0,6)	5 (0,5)
Néoadjuvant	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thérapeutique	10 (2,1)	8 (1,7)	18 (1,9)
Autres	6 (1,3)	5 (1,1)	11 (11,5)

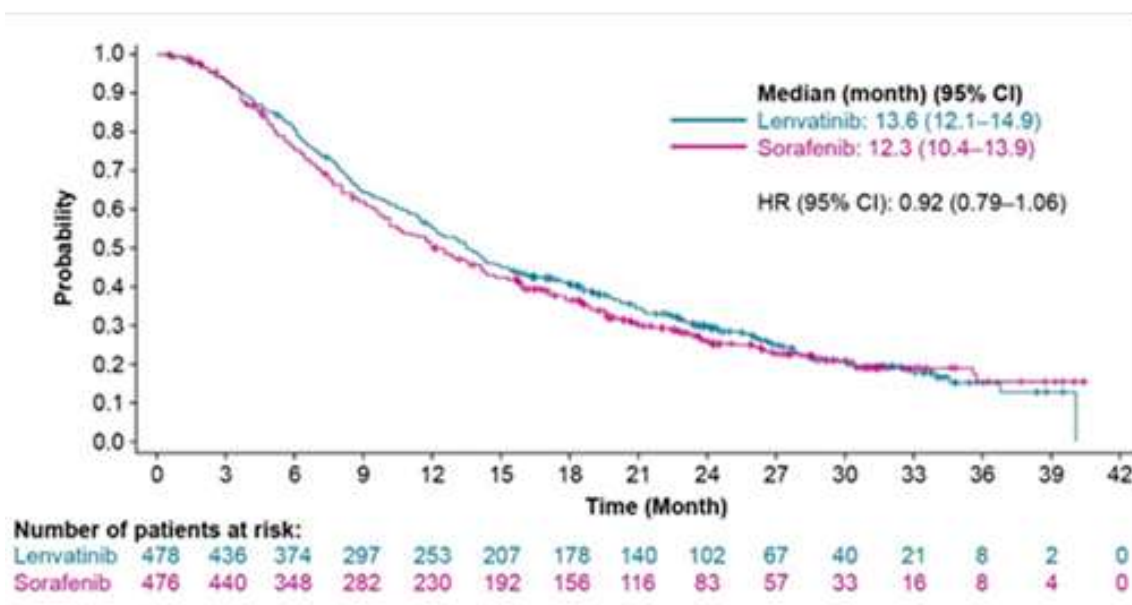
\*Les pourcentages de patients cirrhotiques à l'inclusion sont issus du rapport d'étude clinique. La publication de Masatoshi *et al.*<sup>12</sup> fait état de 75 % de patients cirrhotiques d'après une analyse rétrospective menée par un comité de revue indépendant sur imagerie.

### ► Critère de jugement principal : Survie globale (SG)

La durée médiane de suivi des patients, définie par le délai moyen entre la date de randomisation et la date de décès ou de cut-off (13 novembre 2016), a été de 27,7 mois dans le groupe lenvatinib et de 27,2 mois dans le groupe sorafénib. À cette date, 701 patients étaient décédés (351 dans le groupe lenvatinib et 350 dans le groupe sorafénib).

La médiane de survie globale (SG) a été de 13,6 mois dans le groupe lenvatinib *versus* 12,3 mois dans le groupe sorafénib (HR = 0,92 ; IC<sub>95%</sub> [0,79 ; 1,06], analyse ITT). La non-infériorité du lenvatinib par rapport au sorafénib sur la survie globale a été établie de façon statistiquement significative au risque bilatéral de 5% (borne supérieure de l'intervalle de confiance du HR inférieure à la limite de non infériorité pré-spécifiée de 1,08). La supériorité de lenvatinib par rapport au sorafénib n'a cependant pas été démontrée (la valeur 1 étant dans l'intervalle de confiance).

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (étude REFLECT-304 – population ITT)**



A noter que l'analyse de la SG dans la population per protocole (analyse de sensibilité) a confirmé les résultats obtenus dans la population en ITT avec un HR à 0,91 ; IC<sub>95%</sub> [0,78 ; 1,06].

### Analyses en sous-groupes de la SG

Les résultats des analyses en sous-groupes, exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples, sont présentés en annexe.

Concernant les facteurs de stratification, les résultats ont suggéré la non-infériorité du lenvatinib par rapport au sorafénib sur la médiane de survie globale uniquement dans les sous-groupes de

<sup>12</sup> Masatoshi Kudu *et al.*, Lenvatinib versus sorafénib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non – inferiority trial. *Lancet*. 2018;391:1163-1173

patients de la région Asie/pacifique, ECOG 0 et présence d'un envahissement macroscopique de la veine porte et/ou de métastases extrahépatiques. Pour les autres sous-groupes, la non-infériorité n'a pas été suggérée, la borne supérieure de l'intervalle de confiance était supérieure à la borne de non-infériorité de 1,08.

#### Traitements anticancéreux reçus après progression

Le nombre de patients ayant reçu une thérapeutique anticancéreuse post progression a été de 206 (43,0 %) dans le groupe lenvatinib et de 243 (51,1 %) dans le groupe sorafénib. Ce pourcentage était de 32,6 % (n = 156) dans le groupe lenvatinib et de 38,7 % (n = 184) dans le groupe sorafénib pour les patients ayant reçu un traitement médicamenteux post-progression.

Le tableau ci-dessous résume le nombre de lignes et le type de traitement médicamenteux anticancéreux reçus après progression.

**Tableau 2 : Nature et nombre de médicaments reçus après progression (étude REFLECT-304 – population ITT)**

	<b>Lenvatinib (N = 478) N (%)</b>	<b>Sorafénib (N = 476) N (%)</b>
<b>Patients ayant reçu un médicament anti-cancéreux après progression</b>	156 (32,6)	184 (38,7)
<b>Nombre de médicaments reçus</b>		
1	100 (20,9)	98 (20,6)
2	20 (4,2)	50 (10,5)
3	19 (4,0)	22 (4,6)
4	9 (1,9)	8 (1,7)
≥5	8 (1,7)	6 (1,3)
<b>Nature du médicament reçu</b>		
Fluorouracile	20	26
Doxorubicine	7	19
Cisplatine	18	23
Sorafénib	121	56
Médicaments en essai clinique	15	45

A noter enfin que les patients du groupe lenvatinib pouvaient bénéficier du sorafénib après progression alors que les patients du groupe sorafénib ne pouvaient pas recevoir le lenvatinib. Au total, 121 patients sur les 156 ayant reçu un traitement post progression dans le groupe lenvatinib ont reçu du sorafénib (77,6 %). Dans le groupe sorafénib, 56 patients sur les 184 ayant reçu un traitement médicamenteux post-progression (30,4 %) ont été retraités par sorafénib. Enfin, plus de patients dans le groupe sorafénib ont reçu un médicament en essai clinique (24,5 % vs 9,6 %).

#### ► **Critères de jugements secondaires hiérarchisés**

##### ➤ Survie sans progression (SSP)

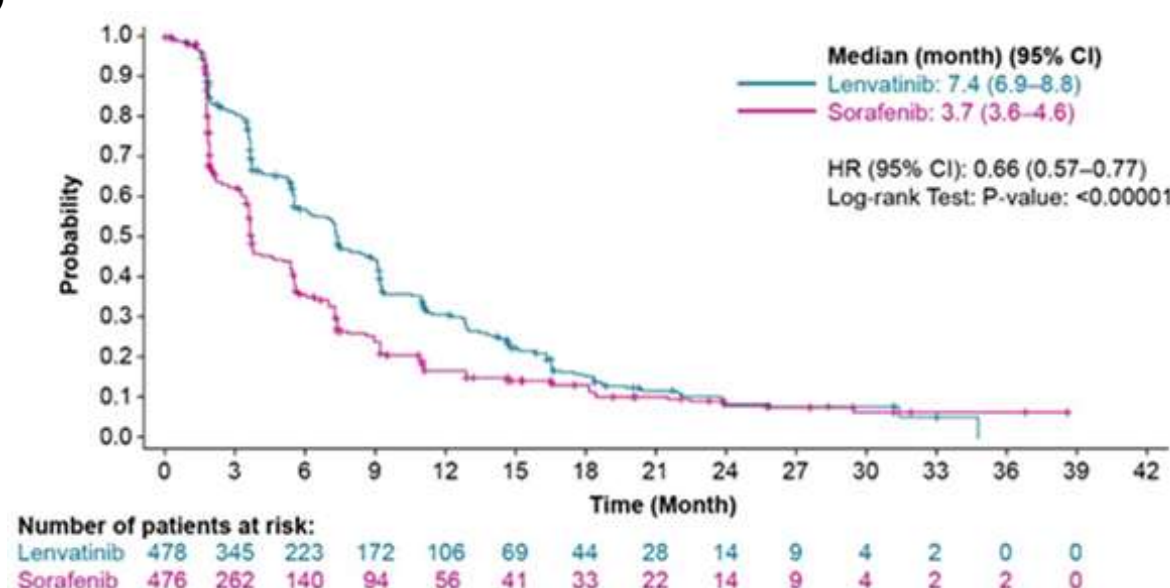
A la date d'analyse (13 novembre 2016), 349 événements (progression ou décès) ont été recensés dans le groupe lenvatinib (73,0 % des patients) versus 367 événements dans le groupe sorafénib (77,1 % des patients).

La médiane de survie sans progression a été de 7,4 mois dans le groupe lenvatinib versus 3,7 mois dans le groupe sorafénib. La différence de 3,7 mois a été statistiquement significative (HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> [0,57 ; 0,77] ; p < 0,00001, inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié au protocole de 0,05).

A noter que les courbes de SSP se croisent aux alentours du 24<sup>ème</sup> mois comme le montre la figure 3 ci-dessous. Au 18<sup>ème</sup> mois la différence le taux de SSP est de 15,7 % [12,0 ; 19,7] dans le groupe lenvatinib et de 13,1 % [9,9 ; 16,9] dans le groupe sorafénib.



**Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (étude REFLECT-304 – population ITT)**



### Analyses en sous-groupes de la SSP

Les résultats des analyses en sous-groupes sont exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples. Concernant les facteurs de stratification, ces analyses ont suggéré la supériorité du groupe expérimental par rapport au groupe contrôle sur la médiane de SSP dans l'ensemble des sous-groupes à l'exception des patients de la région ouest).

#### ➤ Temps jusqu'à progression (TP)

A la date d'analyse, parmi les sujets ayant progressé (308 dans le groupe lenvatinib et 343 dans le groupe sorafénib), la médiane du temps jusqu'à progression était de 8,9 mois dans le groupe lenvatinib versus 3,7 mois dans le groupe sorafénib ( $\Delta = 5,2$  mois ; HR = 0,63 ; IC<sub>95%</sub> [0,53 ; 0,73] ;  $p < 0,00001$ , inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié au protocole de 0,05).

#### ➤ Taux de réponse objective (TRO)

Le taux de réponse objective (réponse complète ou réponse partielle évaluées par l'investigateur selon les critères mRECIST) a été de 24,1 % dans le groupe lenvatinib versus 9,2 % dans le groupe sorafénib. La différence de 14,8 % était statistiquement significative (OR = 3,08 ; IC<sub>95%</sub> [2,12 ; 4,48] ;  $p < 0,00001$ , inférieur au seuil de risque alpha pré-spécifié au protocole de 0,05). A noter que parmi les 117 et 44 réponses dans les groupes lenvatinib et sorafénib, seulement 6 et 2 étaient des réponses complètes respectivement.

## 08.2 Qualité de vie

L'analyse de la qualité de vie selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 (questionnaire spécifique du cancer) et EORTC QLQ-HCC-18 (complément du QLQ-C30 spécifique du CHC) faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Cependant la portée des résultats est limitée par les considérations suivantes :

- l'étude a été réalisée en ouvert,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.



## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude REFLECT-304

#### ► Population de tolérance

A la date de l'analyse (13 novembre 2016), la population pour l'évaluation de la tolérance au traitement (population SAS) comportait 951 patients dont 476 dans le groupe lenvatinib et 475 dans le groupe sorafénib.

#### ► Evénements indésirables (EI)

Au moins 1 EI a été rapporté chez 98,7 % (470/476) des patients dans le groupe lenvatinib et 99,4 % (472/475) des patients du groupe sorafénib. Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % dans chaque groupe de traitement) sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : EI les plus fréquents (étude REFLECT-304 – population SAS)

Evènement indésirable	Groupe lenvatinib (n = 476) n (%)	Groupe sorafénib (n = 475) n (%)
Hypertension	201 (42,2)	144 (30,3)
Diarrhées	184 (38,7)	220 (46,3)
Diminution de l'appétit	162 (34,0)	127 (26,7)
Perte de poids	147 (30,9)	106 (22,3)
Fatigue	141 (29,6)	119 (25,1)
Syndrome main-pied	128 (26,9)	249 (52,4)
Protéinurie	117 (24,6)	54 (11,4)
Dysphonie	113 (23,7)	57 (12,0)
Alopécie	14 (2,9)	119 (25,1)

SAS: safety analysis set (population de tolérance)

Parmi les EI les plus fréquemment rapportés, les pourcentages d'hypertension (42,2 % vs 30,3 %), de diminution de l'appétit (34,0 % vs 26,7 %), de perte de poids (30,9 % vs 22,3 %), de protéinurie (24,6 % vs 11,4 %) et de dysphonie (23,7 % vs 12,0 %) ont été supérieurs dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib. Les EI rapportés à une fréquence supérieure dans le groupe sorafénib ont été la diarrhée (38,7 % vs 46,3 %), le syndrome main-pied (26,9 % vs 52,4 %) et l'alopécie (2,9 % vs 25,1 %).

A titre informatif, le pourcentage d'EI liés au traitement par l'investigateur a été de 93,9 % dans le groupe lenvatinib vs 95,2 % dans le groupe sorafénib.

Le pourcentage d'EI de grade 3 à 5 semblait plus important dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib (75,0 % vs 66,5 %). A titre informatif, les taux d'EI de grade 3-5 liés au traitement par l'investigateur étaient de 56,7 % dans le groupe lenvatinib et de 48,6 % dans le groupe sorafénib.

#### ► Evénements indésirables graves (EIG)

Le pourcentage d'EIG rapportés a été supérieur dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib (43,1 % vs 30,3 %). A titre informatif, ces EIG ont été liés au traitement par l'investigateur pour 17,6 % des patients du groupe lenvatinib et 10,1 % des patients du groupe sorafénib.

Les EIG les plus fréquents (> 2 % dans chaque groupe de traitement) sont présentés dans le tableau ci-dessous. Parmi ceux-ci, les EIG qui semblent plus fréquemment rapportés dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib sont l'encéphalopathie hépatique (4,4 % vs 0,6 %), l'insuffisance hépatique (2,9 % vs 1,7 %), et la diminution de l'appétit (2,3 % vs 0,4 %).

Les pourcentages de progressions tumorales (2,9 % vs 2,1 %) et de douleurs abdominales (2,1 % vs 1,3 %) semblent quant à eux plus importants dans le groupe sorafénib que dans le groupe lenvatinib.

**Tableau 4 : Fréquence des EIG les plus fréquents (étude REFLECT-304 – population SAS)**

Evènement indésirable grave	Groupe lenvatinib (n = 476) n (%)	Groupe sorafénib (n = 475) n (%)
Encéphalopathie hépatique	21 (4,4)	3 (0,6)
Insuffisance hépatique	14 (2,9)	8 (1,7)
Ascites	12 (2,5)	11 (2,3)
Diminution de l'appétit	11 (2,3)	2 (0,4)
Progression tumorale	10 (2,1)	14 (2,9)
Douleur abdominale	6 (1,3)	10 (2,1)

SAS: *safety analysis set* (population de tolérance)

### ► Décès

Au total, 350 décès ont été rapportés dans chaque groupe (73,6 %) dont 274 (78,3 %) étaient dus à la progression de la maladie dans le groupe lenvatinib contre 284 (81,1 %) dans le groupe sorafénib.

Les décès rapportés pendant le traitement ou pendant les 30 jours qui ont suivi la dernière administration du traitement ont été au nombre de 63 dans le groupe lenvatinib (13,2 %) et de 38 dans le groupe sorafénib (8,0 %).

Au total, 11 décès dans le groupe lenvatinib (2,3 %) et 4 dans le groupe sorafénib (0,8 %) apparus pendant le traitement ou pendant les 30 jours qui ont suivi la dernière dose de traitement ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence et les causes des EIG liés au traitement ayant conduit au décès dans chaque groupe.

**Tableau 5 : Fréquence et nature des EIG liés au traitement ayant conduit au décès (étude REFLECT-304 – population SAS)**

EIG conduisant au décès	Groupe lenvatinib (n = 476) n	Groupe sorafénib (n = 475) n
Hémorragie cérébrale	2	0
Sepsis	1	0
Hémorragie cérébrale/gastro-intestinale/insuffisance respiratoire	1	0
Accident vasculaire cérébral	1	1
Insuffisance hépatique	3	0
Arrêt cardiovasculaire	1	0
Infarctus du myocarde	1	0
Insuffisance respiratoire	1	1
Hémorragie tumorale	0	1
Mort subite	0	1

SAS: *safety analysis set* (population de tolérance)

### ► Arrêts de traitement

Le pourcentage d'EI ayant conduit à un arrêt de l'un des traitements a été de 19,7 % dans le groupe lenvatinib et de 14,5 % dans le groupe sorafenib. De même, les modifications de dose (réduction de dose ou interruption de traitement) ont été respectivement de 61,8 % et de 55,6 %.

Les événements indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt de traitement ont été la fatigue (1,5 % vs 1,1 %), les encéphalopathies (1,5 % vs 0%), l'augmentation de la bilirubine (1,3 % vs 0,2 %), les défaillances hépatiques (1,1 % vs 0,6 %) et les douleurs abdominales (0,4 % vs 1,1 %).

### ► Evénements indésirables d'intérêt particulier

Une liste d'EI d'intérêt, connus pour être associés au lenvatinib, a été pré-spécifiée et comprenait les événements thromboemboliques artériels, l'altération de la fonction cardiaque, les perforations gastro-intestinales et formation de fistules, les événements hémorragiques, l'hypertension artérielle, l'hypocalcémie, l'hypothyroïdie, les hépatotoxicités, le syndrome main-pied,

l'encéphalopathie postérieure réversible, la protéinurie, l'allongement de l'intervalle QT et les événements rénaux.

Les pourcentages de ces EI les plus fréquents (> 20 %) sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 6 : Fréquence et nature des EI d'intérêt (étude REFLECT-304 – population SAS)**

Événement indésirable d'intérêt	Groupe lenvatinib (n = 476) n (%)	Groupe sorafénib (n = 475) n (%)
Hépatotoxicité	227 (47,7)	198 (41,7)
Hypertension	212 (44,5)	147 (30,9)
Syndrome main-pied	133 (27,9)	249 (52,4)
Protéinurie	125 (26,3)	58 (12,2)
Hémorragie	117 (24,6)	76 (16,0)
Hypothyroïdie	100 (21,0)	12 (2,5)

SAS: *safety analysis set* (population de tolérance)

### 8.3.2 Données issues des PSUR

Les données de tolérance du lenvatinib proviennent également du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 13 février 2017 au 12 août 2017.

Au cours de cette période :

- 522 cas de pharmacovigilance ont été enregistrés,
- aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été répertorié,
- un suivi particulier de pharmacovigilance des pneumopathies interstitielles, dysphagies, hyponatrémie, dissection de l'aorte a été réalisé,
- l'analyse des observations de pharmacovigilance n'a mis en évidence aucun fait nouveau susceptible de modifier le RCP de LENVIMA,
- l'allongement de l'intervalle QT, initialement considéré comme un risque important potentiel est désormais classé en risque important identifié dans le PGR et le risque de pancréatite a été supprimé.

### 8.3.3 Données issues du RCP

#### « 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du lenvatinib est fondé sur les données recueillies [...] de 496 patients souffrant de CHC, ce qui a permis de caractériser uniquement les effets indésirables fréquents chez les patients souffrant de [...] CHC.

[...]

##### CHC

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (survenus chez  $\geq 30$  % des patients) sont : hypertension (44,0 %), diarrhée (38,1 %), diminution de l'appétit (34,9 %), fatigue (30,6 %) et perte de poids (30,4 %).

Les effets indésirables graves les plus importants ont été : insuffisance hépatique (2,8 %), encéphalopathie hépatique (4,6 %), hémorragie de varices œsophagiennes (1,4 %), hémorragie cérébrale (0,6 %), événements thromboemboliques artériels (2,0 %), notamment infarctus du myocarde (0,8 %), infarctus cérébral (0,4 %) et accident vasculaire cérébral (0,4 %), et insuffisance rénale/troubles rénaux (1,4 %). »

### 8.3.4 Données issues du PGR

LENVIMA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) qui a été mis à jour en date du 27 juin 2018 (version 10.6) :

- Risques importants identifiés :
  - Hypertension,
  - Protéinurie,
  - Insuffisance ou altération de la fonction rénale,
  - Hypokaliémie,
  - Insuffisance cardiaque,
  - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible,
  - Hépatotoxicité,
  - Événements hémorragiques,
  - Événements thromboemboliques artériels,
  - Allongement de l'intervalle QTc,
  - Hypocalcémie,
  - Hypothyroïdie,
  - Perforations et fistules gastro-intestinales,
  - Fistules non gastro-intestinales.
- Risques importants potentiels :
  - Événements thromboemboliques veineux,
  - Évolution anormale de la grossesse, excrétion du lenvatinib dans le lait maternel,
  - Fertilité,
  - Anomalies osseuses et dentaires dans la population pédiatrique,
  - Cicatrisation altérée,
  - Affections pulmonaires interstitielles,
  - Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP-3A4,
- Informations manquantes :
  - Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère,
  - Utilisation chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère,
  - Utilisation chez des patients d'origine autre que caucasienne et asiatique,
  - Utilisation à long terme.

## 08.4 Résumé & discussion

La demande de modification des conditions d'inscription de LENVIMA (lenvatinib) relative à son extension d'indication « *en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur* » est fondée sur une étude de non-infériorité de phase III (REFLECT-104), en ouvert, ayant comparé le lenvatinib au sorafénib chez 954 patients atteints d'un CHC, avec une fonction hépatique non altérée (Child Pugh A) et un état général préservé (ECOG 0-1).

Au total, 954 patients ont été randomisés (population ITT), 478 dans le groupe lenvatinib et 476 dans le groupe sorafénib. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient en majorité des hommes, d'âge médian 62 ans, atteints de CHC au stade avancé C de la classification BCLC (*Barcelona Clinic liver Cancer*) pour 79,5 % d'entre eux ou au stade intermédiaire B et étaient dans ce cas non éligibles à une chimio-embolisation (20,5 %). Les patients n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur. La moitié des patients était cirrhotique, et l'étiologie principale était l'hépatite B (50,2 %) suivi par l'hépatite C (22,7 %). La Commission souligne que la population est très sélectionnée dans l'étude, avec un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A), sans thrombose du tronc porte ou d'envahissement hépatique et qu'aucune donnée n'a été fournie

concernant l'utilisation du lenvatinib chez les patients ayant un état général détérioré (ECOG > 1) et/ou avec une fonction hépatique altérée (stades Child-Pugh B et C).

A la date de l'analyse principale (13/11/2013), après un suivi médian de 27,7 mois dans le groupe lenvatinib et de 27,2 mois dans le groupe sorafénib, la non-infériorité du lenvatinib a été démontrée par rapport au groupe sorafénib sur la survie globale (critère de jugement principal). En effet, la médiane de survie globale (SG) a été de 13,6 mois dans le groupe lenvatinib versus 12,3 mois dans le groupe sorafénib (HR = 0,92 ; IC<sub>95%</sub> [0,79 ; 1,06] ; limite de non infériorité prédéfinie = 1,08). Il est à souligner qu'en cas de progression les patients du groupe lenvatinib étaient autorisés à recevoir du sorafénib alors que les patients du groupe sorafénib n'étaient pas autorisés à recevoir du lenvatinib puisque celui-ci n'est pas indiqué en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de l'hépatocarcinome. Ainsi, parmi les patients ayant reçu un traitement post progression, dans le groupe lenvatinib, 77,6 % ont reçu du sorafénib et 9,6 % un médicament en essai clinique alors que dans le groupe sorafénib, 30,4 % ont été retraités par sorafénib et 24,5 % ont participé à un essai clinique. Enfin, la supériorité de lenvatinib versus sorafénib sur la survie globale a été testée mais n'a pas été démontrée.

A noter toutefois que le lenvatinib a démontré sa supériorité par rapport au sorafénib sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants : survie sans progression (7,4 mois vs 3,7 mois ;  $\Delta$  = 3,7 mois ; HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> [0,57 ; 0,77] ;  $p < 0,00001$ ), temps jusqu'à progression (8,9 mois vs 3,7 mois ;  $\Delta$  = 5,2 mois ; HR = 0,63 ; IC<sub>95%</sub> [0,53 ; 0,73] ;  $p < 0,00001$ ) et taux de réponse objective (24,1 % vs 9,2 % ;  $\Delta$  = 14,8 % ; OR = 3,08 ; IC<sub>95%</sub> [2,12 ; 4,48] ;  $p < 0,00001$ ).

L'analyse de la qualité de vie (critère de jugement secondaire hiérarchisé) selon les questionnaires EORTC QLQ-C30 (questionnaire spécifique du cancer) et EORTC QLQ-HCC-18 (complément du QLQ-C30 spécifique du CHC) ne permet pas de tirer de conclusion formelle compte tenu de la méthodologie ouverte et de l'absence d'objectif pré-spécifié de l'analyse de la pertinence clinique.

Les données de tolérance issues de l'étude REFLECT-304 ont confirmé le profil de tolérance du lenvatinib observé dans le traitement du carcinome thyroïdien différencié. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe lenvatinib ont été des hypertensions, des diarrhées, diminutions de l'appétit, pertes de poids, protéinuries, syndrome main-pied et dysphonies. Les taux d'événements indésirables de grade > 3 (75,0 % vs 66,5 %), d'EIG (43,1 % vs. 30,3 %) et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (19,7 % vs 14,5 %) semblent plus élevés avec lenvatinib qu'avec sorafénib. Les EIG rapportés plus fréquemment dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib ont été des encéphalopathies hépatiques (4,4 % vs 0,6 %), une insuffisance hépatique (2,9 % vs 1,7 %) et une diminution de l'appétit (2,3 % vs 0,4 %). Parmi les EI d'intérêt particulier, des cas d'hépatotoxicité ont été observés chez 47,7 % des patients du groupe lenvatinib et chez 41,7 % des patients du groupe sorafénib (encéphalopathies hépatiques, bilirubinémie augmentée, ascites et transaminases augmentées). Au total, 21 patients ont eu un cas d'hépatotoxicité de Grade 5, 17 (3,6 %) dans le groupe lenvatinib et 4 (0,8 %) dans le groupe sorafénib dont la majorité a été considérée par l'investigateur comme liée au traitement. Les événements thromboemboliques artériels, les événements hémorragiques, l'hypothyroïdie et les événements rénaux ont également été observés avec une incidence plus élevée chez les patients du groupe lenvatinib par rapport aux patients du groupe sorafénib.

Au total, l'étude REFLECT-304 a démontré la non infériorité en termes de survie globale (critère de jugement principal) du lenvatinib par rapport au sorafénib, sans démonstration de supériorité, chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable, en bon état général (ECOG 0-1), dont la fonction hépatique est préservée (stade Child-Pugh A) et n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur.

Cependant, la Commission souligne que la portée des résultats est fortement limitée par :

- La réalisation de l'étude en ouvert, alors qu'une étude en double-aveugle était possible, induisant possiblement un biais de mesure concernant la survie globale et les critères secondaires hiérarchisés de réponse au traitement.
- L'absence de données robustes en termes de qualité de vie en raison du caractère ouvert de l'étude et de l'absence d'objectif prédéfini;

- le cross over partiel à savoir la possibilité pour les patients du groupe lenvatinib de recevoir un traitement par sorafénib après progression, alors que les patients du groupe sorafénib n'étaient pas autorisés à recevoir du lenvatinib, ce qui a pu favoriser le groupe lenvatinib pour la survie globale,
- la transposabilité des résultats à la population française non assurée considérant :
  - o l'absence de preuve histologique du CHC requise avec plus de 40 % des patients sans biopsie réalisée et 22 % de type histologique inconnu,
  - o les caractéristiques des patients,
    - originaires des régions d'Asie/Pacifique pour presque 70 % d'entre eux,
    - cirrhotiques pour seulement 50 % à 75 % des cas,
    - dont le CHC était d'origine alcoolique pour moins de 10 % d'entre eux ou dont l'origine était l'hépatite B dans plus de 50 % des cas,
    - et présentant une NASH dans seulement 1,6 % des cas,
 ce qui ne reflète pas l'épidémiologie française alors que l'étiologie semble influencer sur le pronostic et la réponse aux traitements.

Le profil de tolérance connu du lenvatinib est quant à lui marqué par un plus grand nombre d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade  $\geq 3$  et de décès liés au traitement par rapport au sorafénib, notamment des hépatotoxicités, des hypertensions ainsi qu'une perte de l'appétit et de poids.

Au total, compte tenu :

- des données cliniques disponibles issues d'une étude en ouvert dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité (et éventuellement la supériorité) du lenvatinib par rapport au sorafénib en termes de survie globale,
- des limites méthodologiques relevées ne permettant pas de considérer les résultats de l'étude comme robustes,
- de la transposabilité des résultats à la population française non assurée considérant le profil des patients inclus dans l'étude non conformes à l'épidémiologie française,
- du profil de toxicité défavorable du lenvatinib par rapport au sorafénib (hépatotoxicité, événements thromboemboliques et hémorragiques, hypothyroïdie etc..) avec un nombre plus important d'EIG, d'événements indésirables de grade  $\geq 3$  et de décès dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib,

il n'est pas attendu d'impact de LENVIMA sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie dans le traitement du CHC. LENVIMA n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08.5 Programme d'études

Dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), des études de phase Ib sont en cours, évaluant l'association de lenvatinib au pembrolizumab ou au nivolumab. Une étude de phase II, est également en cours, évaluant la tolérance du traitement choisi par le médecin après une première ligne de traitement par lenvatinib.

De plus, dans le cadre de l'AMM, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude observationnelle pour caractériser le profil de tolérance des patients européens (dont toxicité hépatique) en conditions réelles d'utilisation, y compris ceux avec un Child-Pugh B, et pour récolter les données de survie globale et les caractéristiques des patients à l'inclusion.

Le lenvatinib est également en cours de développement dans le carcinome rénal métastatique en première ligne de traitement, notamment en association au pembrolizumab ou à l'everolimus, dans le mélanome, le cancer tête et cou ou encore dans le cancer de l'endomètre avancé en association avec le pembrolizumab (une étude de phase III en cours).



## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du CHC dépend du stade de la maladie et de l'état général des patients<sup>13,14,15,16</sup>

Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC<sup>17</sup> A), les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence.

Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement curatif (stades intermédiaire et avancé), un traitement systémique peut être proposé avec comme objectif d'augmenter la survie des patients. Ainsi, au stade multinodulaire (stade BCLC B), la chimio-embolisation intra-artérielle (TACE) est généralement recommandée. En cas d'inéligibilité à la TACE ou en présence d'un envahissement vasculaire et/ou d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C), chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-2) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par sorafénib est préconisé. A noter les recommandations<sup>13,14,15,16</sup> situent le lenvatinib comme une alternative au sorafénib en première ligne sans identifier la population qui pourrait bénéficier de ce traitement (c'est-à-dire sans perte de chance à ne pas être traité par sorafénib ou en cas d'inéligibilité ou de contre-indication à l'utilisation du sorafénib). Les recommandations de l'ESMO<sup>13</sup> et de l'EASL<sup>14</sup> précisent que le lenvatinib ne doit être utilisé en première ligne que chez les patients sans envahissement des voies biliaires, du tronc portal ou de > 50 % du volume du foie (conformément aux critères de sélection de l'étude).

Chez les patients avec une maladie très avancée (BCLC D), seuls les soins de supports à visée palliative ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés.

### **Place de LENVIMA dans la stratégie thérapeutique**

**Prenant en compte :**

- **la démonstration de la non-infériorité (sans démonstration de la supériorité) du lenvatinib par rapport au sorafénib en termes de survie globale et des limites méthodologiques de cette démonstration :**
  - **population très sélectionnée (Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1), sans preuve histologique du carcinome hépatocellulaire requise,**
  - **étude réalisée en ouvert,**
  - **possibilité pour les patients du groupe lenvatinib d'être traités par sorafénib en cas de progression de la maladie alors que l'inverse n'était pas possible,**
  - **choix de la borne de non infériorité de 1,08, ce qui correspond à une perte d'efficacité consentie de 40% de l'effet réel de sorafénib versus placebo,**
- **la transposabilité des résultats aux patients français non assurée (patients originaires d'Asie-Pacifique en majorité dont la répartition des étiologies de l'hépatocarcinome ne correspond pas à l'épidémiologie française),**
- **le profil de tolérance dégradé de lenvatinib par rapport à sorafénib (une fréquence supérieure d'événements indésirables graves, d'événements indésirables de grade ≥ 3 et de décès dans le groupe lenvatinib par rapport au groupe sorafénib)**
- **l'impossibilité d'identifier les patients qui ne pourraient pas recevoir sorafénib mais seraient éligibles à lenvatinib considérant notamment que les deux médicaments appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique, la Commission considère**

<sup>13</sup> Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv238–55 and e-update on February 2019.

<sup>14</sup> European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69: 182-236

<sup>15</sup> NCCN clinical practice guideline for oncology. Hepatobiliary cancers. March 2019. Version 2.2019

<sup>16</sup> Thésaurus National de cancérologie digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Mise à jour le 19/03/2019. Disponible sur : [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd\\_chap-07-chc\\_19-03-2019-vf.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-07-chc_19-03-2019-vf.pdf)

<sup>17</sup> Algorithme thérapeutique« Barcelona clinic liver cancer (BCLC) » prenant en compte : le score de performance du patient, la taille de la tumeur, le score Child-Pugh, le nombre de lésion tumorale, la dissémination vasculaire et la présence de métastase extra-hépatique.



qu'une perte de chance pour le patient de recevoir LENVIMA ne peut être exclue et que l'utilisation du sorafénib doit donc être privilégiée.

Par conséquent, LENVIMA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable chez les patients adultes qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.

## 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 hépatocellulaire (CHC) est une maladie grave engageant le pronostic vital à court terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du lenvatinib dans cette extension d'indication est mal établi compte tenu des limites méthodologiques de l'étude pivot et des incertitudes associées (étude réalisée en ouvert, marge de non-infériorité permettant une perte d'efficacité maximale de 40% avec en plus un profil de tolérance plus marqué, patients du groupe lenvatinib ayant reçu sorafénib en cas de progression alors que l'inverse n'était pas possible, transposabilité des résultats à la population française non assurée),
- ▶ Il existe une alternative à visée curative chez les patients ayant un CHC avancé ou non résécable en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement : le sorafénib (NEXAVAR) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-2) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A).
- ▶ LENVIMA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable chez les patients adultes qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur (cf. paragraphe 09).

#### ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable,
- du nombre restreint de patients concernés par cette indication,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin partiellement couvert identifié (absence d'impact attendu sur la morbi-mortalité et absence d'impact démontré sur la qualité de vie par rapport au sorafénib),
- de l'absence d'impact attendu du lenvatinib sur l'organisation des soins,

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

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par LENVIMA est insuffisant au regard des thérapies disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

### 010.3 Population cible

Sans objet.

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.**

Caractéristiques		Evénements / Patients		En faveur du lenvatinib 0.5 1 2	En faveur du sorafenib	HR (95% IC) lenvatinib vs sorafenib	Médiane (mois)	
		Lenvatinib	Sorafenib				Lenvatinib	Sorafenib
Age	<65 ans	203/270	204/283			0.94 (0.77, 1.15)	12.4	11.4
	≥65 ans	148/208	146/193			0.84 (0.66, 1.07)	14.6	13.4
Sexe	Homme	293/405	293/401			0.91 (0.77, 1.07)	13.4	12.4
	Femme	58/73	57/75			0.84 (0.56, 1.26)	15.3	11.4
Region	Asie-Pacifique	243/321	248/319			0.86 (0.72, 1.02)	13.5	11.0
	Ouest	108/157	102/157			1.08 (0.82, 1.42)	13.6	14.2
ECOG-PS	PS=0	221/304	223/301			0.88 (0.73, 1.06)	14.6	12.8
	PS=1	130/174	127/175			0.97 (0.76, 1.25)	10.7	10.3
Poids	<60 kg	110/153	113/146			0.85 (0.65, 1.11)	13.4	10.3
	≥60 kg	241/325	237/330			0.95 (0.79, 1.14)	13.7	12.5
IMV, MEH, ou les deux	Oui	250/329	259/336			0.87 (0.73, 1.04)	11.5	9.8
	Non	101/149	91/140			1.05 (0.79, 1.40)	18.0	18.0
Niveau d'AFP à l'inclusion	<200 ng/mL	167/255	193/286			0.91 (0.74, 1.12)	19.5	16.3
	≥200 ng/mL	183/222	154/187			0.78 (0.63, 0.98)	10.4	8.2
Etiologie	VHB	196/259	186/244			0.83 (0.68, 1.02)	13.4	10.2
	VHC	75/103	97/135			0.91 (0.66, 1.26)	15.3	14.1
	Alcool	22/33	15/23			1.03 (0.47, 2.28)	14.1	11.9
Stade BCLC	Stade B	71/104	65/92			0.91 (0.65, 1.28)	18.5	17.3
	Stade C	280/374	285/384			0.92 (0.77, 1.08)	11.8	10.3
PT thérapie anti-cancéreuse	Oui	143/206	175/243			0.84 (0.67, 1.06)	19.5	17.0
	Non	208/272	175/233			0.91 (0.74, 1.11)	10.5	7.9
PT procédures anti-cancéreuses	Oui	63/99	82/112			0.71 (0.51, 1.01)	23.0	19.6
	Non	288/379	268/364			0.94 (0.79, 1.11)	11.6	10.1
PT médicament anti-cancéreux	Oui	110/156	132/184			0.87 (0.67, 1.14)	20.8	17.0
	Non	241/322	218/292			0.90 (0.75, 1.09)	11.5	9.1
Overall		351/478	350/476			0.92 (0.79, 1.06)	13.6	12.3

AFP = alpha-fetoprotéine; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; IC = Intervale de Confiance; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; VHB = Virus de l'hépatite B; VHC = Virus de l'hépatite C; MEH = métastases extra hépatiques; IMV = Invasion macroscopique de la veine porte; PS = performance status; PT = post-traitement.