

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**SUTENT** (sunitinib), inhibiteur de tyrosine kinase**Pas d'avantage clinique démontré dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas****L'essentiel**

- ▶ SUTENT a dorénavant l'AMM dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte.
- ▶ SUTENT constitue un traitement de première ou de deuxième intention.
- ▶ Le niveau de preuve de la démonstration de son intérêt ne permet pas de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles.

Indications préexistantes

- SUTENT avait déjà l'AMM dans :
 - les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables et/ou métastatiques de l'adulte, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.
 - le cancer du rein avancé et/ou métastatique chez l'adulte.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont généralement une maladie indolente et une simple surveillance peut se justifier, notamment dans les formes localisées bien différenciées et de petite taille.
La chirurgie est le traitement de choix, y compris pour les métastases hépatiques. D'autres traitements peuvent être envisagés sur les localisations hépatiques, notamment la chimio-embolisation artérielle hépatique, l'ablation par radiofréquence, ou l'injection d'éthanol.
- Lorsque le pronostic est mauvais (tumeur non résécable, localement avancée ou métastatique en progression), le traitement habituel est une association de chimiothérapie à base d'anthracyclines, en particulier doxorubicine/streptozocine.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
SUTENT constitue un traitement de première ou de deuxième intention. Cependant, le faible niveau de preuve de la démonstration de son intérêt dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées avec progression ne permet pas de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles.
L'expérience du traitement par SUTENT en première ligne est limitée.

Données cliniques

- Un essai randomisé a comparé en double aveugle le sunitinib au placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable avancée ; 70 % des patients avaient déjà reçu une ou deux lignes de traitement.
 - L'essai ayant été arrêté prématurément par le comité de surveillance, les résultats sont issus de l'analyse intermédiaire réalisée à 81 événements, alors que le protocole prévoyait une analyse intermédiaire à 130 événements de survie sans progression et une analyse finale à 260 événements.Ces 81 événements ont été observés chez 171 patients d'âge médian 56 ans, dont 53 (30 %) étaient en première ligne de traitement, environ la moitié avaient une tumeur non fonctionnelle et 92 % des métastases hépatiques. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été plus longue dans le groupe sunitinib (11,4 mois *versus* 5,5 mois ; HR = 0,418 ; IC 95 % [0,263 ; 0,662]). Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo.
 - La qualité de vie n'a pas été détériorée dans le groupe sunitinib par rapport au groupe placebo, hormis une aggravation de la diarrhée à tous les cycles et une aggravation de l'insomnie aux cycles 2 à 7.
 - Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe sunitinib ont été hématologiques (neutropénie) et digestifs (diarrhée).
 - Les données de tolérance dans les indications plus anciennes font état d'un risque d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier chez les patients ayant reçu précédemment (ou concomitamment) par bisphosphonates. Ce risque justifie un examen et des soins bucco-dentaires avant un traitement par sunitinib.
- Malgré les insuffisances méthodologiques de cet essai (analyse intermédiaire non prévue au protocole), ses résultats suggèrent une amélioration de la survie sans progression sous sunitinib.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SUTENT est modéré.
- SUTENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, chez l'adulte.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

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

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

