

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STIVARGA (régorafénib), inhibiteur de tyrosine kinase

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique

Intérêt clinique faible en cas de score de performance (ECOG) égal à 0 ou 1

L'essentiel

- ▶ STIVARGA a l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.
- ▶ Par rapport au placebo, il améliore faiblement la survie globale et s'accompagne d'une toxicité importante.

Stratégie thérapeutique

- Dans le traitement du cancer colorectal métastatique, l'anti EGFR cétuximab peut être associé au FOLFIRI ou au FOLFOX alors que le panitumumab ne peut être associé qu'au FOLFOX. Ces traitements ne peuvent être administrés que chez les patients avec les gènes K-RAS et N-RAS non mutés.
- En cas de progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et cétuximab ou panitumumab et/ou bévacizumab deux options sont possibles :
 - régorafénib en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines/4) (recommandation grade B).
 - soins palliatifs ou essai thérapeutique (accord d'experts).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
STIVARGA est un traitement des patients traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles.

Données cliniques

- Une étude randomisée (2:1) en double aveugle a comparé régorafénib au placebo, tous deux associés aux meilleurs soins de support chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant eu une progression de la maladie après toutes les lignes de traitements standards recommandés. Parmi les 760 patients randomisés (505 dans le groupe régorafénib et 255 dans le groupe placebo), l'âge médian était de 61 ans. Tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un état plus altéré (ECOG>1). Plus de la moitié des patients (52%) avait déjà été traitée par 2 ou 3 lignes de traitement pour leur maladie métastatique et environ un quart par au moins 5 lignes de traitement. Les traitements comprenaient une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, des traitements par anti-VEGF et, en cas de KRAS sauvage, des traitements par anti-EGFR. La démonstration de l'efficacité a été réalisée lors d'une seconde analyse intermédiaire prédéfinie, ce qui a conduit à interrompre l'étude pour positivité du critère principal d'efficacité. Dans le groupe régorafénib par rapport au groupe placebo :
 - la médiane de survie globale (critère principal) a été de 6,4 mois (IC95% [5,9 – 7,3]) versus 5 mois (IC95% [4,4 – 5,8]), soit un gain de 1,4 mois (HR= 0,774 ; IC95% [0,636 ; 0,942], p = 0,005).
 - la médiane de la survie sans progression a été 1,9 mois versus 1,7 mois, soit un gain de 6 jours en faveur du régorafénib (HR=0,494 ; IC95% [0,419 ; 0,582], p<0,000001).
 - une stabilisation de la maladie a été observée chez 42,8% versus 14,5%L'évaluation de la qualité de vie n'a pas été différente entre les deux groupes.

- L'incidence globale des événements indésirables graves considérés comme liés aux traitements a été plus élevée dans le groupe régorafénib (11,8%) que dans le groupe placebo (3,6%). Les événements indésirables de tous grades les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$ de différence entre les 2 groupes) avec régorafénib par rapport au placebo ont été : fatigue (63% vs 46%), syndrome main-pied (47,0% vs 7,5%), diarrhée (43% vs 17%), perte de poids (32% vs 11%), dysphonie (32 % vs 6%), hypertension (30 % vs 8 %), rash cutané ou desquamation (29% vs 5%), mucite ou stomatite (29% vs 5%), fièvre (28% vs 15%), hyperbilirubinémie (20% vs 9%), hémorragies (20% vs 7%) et infections (25% vs 14%).

Conditions de prescription

Médicament à prescription hospitalière

Médicament de prescription limitée à certains professionnels de santé : spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STIVARGA
 - est faible chez les patients dont le score de performance est 0-1
 - est insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1
- STIVARGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 14 mai 2014 (CT-13240)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * 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 collectivité.

** 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 »