

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STIVARGA (régorafénib), inhibiteur de protéine kinase

Progrès thérapeutique mineur, en troisième ligne de traitement, dans les tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques

L'essentiel

- ▶ STIVARGA a désormais l'AMM, dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.
- ▶ Son efficacité par rapport au placebo a été démontrée en termes de survie sans progression chez des patients ayant un score ECOG de 0 ou 1, au prix d'une toxicité. Les données ne permettent pas d'évaluer une amélioration de la survie globale.

Indications préexistantesⁱ

- STIVARGA a déjà l'AMM dans le traitement du cancer colorectal métastatique traité antérieurement ou non éligible aux traitements disponibles.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge est fondée sur l'utilisation des inhibiteurs de tyrosines kinases :
- Le traitement de première ligne des GIST non résécables ou métastatiques est l'imatinib (GLIVEC). Le génotypage des tumeurs est recommandé afin de guider le traitement. Des effets indésirables surviennent chez la majorité des patients, le plus souvent d'intensité modérée et régressant au cours du traitement. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les effets indésirables les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs.
- Le traitement de deuxième ligne en cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib est le sunitinib (SUTENT).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
En troisième ligne, STIVARGA est le traitement standard chez les patients ayant progressé sous ou ne répondant pas à un traitement par imatinib et sunitinib.

Données cliniques

- Dans une étude randomisée (ratio 2:1) en double aveugle chez 199 patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques, intolérants ou dont la maladie a progressé sous traitement par l'imatinib et par le sunitinib, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été allongée dans le groupe régorafénib (147 jours soit 4,8 mois) par rapport au groupe placebo (28 jours soit 0,9 mois) soit un gain absolu de 119 jours ou 3,9 mois : HR= 0,27 ; IC95% = [0,19;0,39] ; p<0,000001.
- Certaines limites de l'étude doivent être soulignées :
 - Le choix de la survie sans progression comme critère principal de jugement d'efficacité d'un traitement anti-cancéreux de dernière ligne est peu pertinent. La survie globale à ce stade de la maladie eut été préférable.
 - Les cross-over autorisés (possibilité de prendre du régorafénib en cas d'échec sous placebo) dans cet essai ne permettent pas de quantifier précisément l'apport du régorafénib par rapport au placebo en termes de survie globale.

ⁱ Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

- Les principaux événements indésirables survenus dans le groupe régorafénib par rapport au groupe placebo ont été : hypertension artérielle (59,1% versus 27,3%), syndrome main-pied (56,8% versus 13,6%), fatigue (50% versus 37,9%), diarrhée (46,2% versus 9,1%), mucite (40,9% versus 7,6%), alopecie (24,2% versus 1,5%), fièvre (22% versus 10,6%), nausées (20,5% versus 12,1%), rash maculopapuleux (18,2% versus 3%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STIVARGA est important dans la nouvelle d'indication.
- STIVARGA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV), dans la nouvelle indication.
- 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 7 octobre 2015 (CT-14428) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »