

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 janvier 2013

VOTRIENT 200 mg, Comprimé pelliculé**B/30 (CIP 491 313 4)****VOTRIENT 400 mg, Comprimé pelliculé****B/30 (CIP 491 315 7)****VOTRIENT 400 mg, Comprimé pelliculé****B/60 (CIP 491 316 3)**

Laboratoire GlaxoSmithKline

DCI	pazopanib
Code ATC (année)	L01XE (Inhibiteurs de protéines kinases)
Motif de l'examen:	Inscription dans une extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. »

SMR	Le service médical rendu par VOTRIENT est important dans cette indication.
ASMR	VOTRIENT apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.
Place dans la stratégie thérapeutique	VOTRIENT constitue une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique, hors liposarcome et GIST, en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne centralisée)	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 14 juin 2010 Rectificatif du 3 août 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2011 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XE : Inhibiteurs de protéines kinases L01XE11 : Pazopanib

02 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC)

Votrient est indiqué chez l'adulte en traitement de 1^{ère} ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

« Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)

Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Adultes

La dose de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC ou du STS est de 800 mg une fois par jour.

Modifications de dose

La dose devra être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Les sarcomes des tissus mous (STS) sont des affections rares (moins de 1% de l'ensemble des affections malignes chez l'adulte). Il s'agit d'un groupe hétérogène de cancers des tissus conjonctifs provenant de cellules mésenchymateuses et de leurs précurseurs. Il existe plusieurs sous-types histopathologiques de STS.

- Au stade localisé, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie en traitement adjuvant est controversé.

- Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles pour lesquelles un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association à la phase métastatique de la maladie ; en première ligne de traitements les pourcentages de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois.

De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :

- les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule
- à dose équivalente de doxorubicine, l'adjonction d'un deuxième produit donne des pourcentages de réponses parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modifier la survie
- la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous types histologiques : les synoviosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire

Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, la trabectedine dispose d'une AMM uniquement pour les liposarcomes ou les léiomyosarcomes.

¹ Italiano A, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Terrier P, Bonvalot S, Collin F, Michels JJ, Blay JY, Coindre JM and Bui B. Trends in Survival for Patients With Metastatic Soft-Tissue Sarcoma. *Cancer* 2011; 117:1049–54.

² Le Cesne A, Cioffi A. Chimiothérapie des sarcomes des tissus mous métastatiques et localement avancés. *Oncol.* 2007;9(2):114-125.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM dans l'indication actuelle de VOTRIENT.

YONDELIS du laboratoire PHARMA MAR dispose d'une AMM commune avec VOTRIENT uniquement dans un sous groupe histologique qui est le leiomyosarcome.

- YONDELIS (trabectedine) 0,25 mg et 1mg, poudres pour solution à diluer pour perfusion, indiqué chez les patients atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome (AMM 2007).

Les données sur l'apport thérapeutique de YONDELIS dans cette indication sont issues d'une étude de phase II non comparative.

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de VOTRIENT.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	Oui	Population AMM dans le sarcome
UE	Evaluation dans le sarcome en cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'inscription comporte :

- une étude de phase II (étude VEG20002) non comparative,
- une étude pivot de phase III (étude VEG110727) comparative versus placebo.

07.1 Efficacité

Etude VEG20002

Etude de phase II non comparative dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de VOTRIENT (pazopanib) chez des sujets présentant l'un des quatre types de sarcome des tissus mous les plus fréquemment rencontrés dans la base EORTC (le léiomyosarcome, le liposarcome, le synovialosarcome et le fibrosarcome), en rechute après un traitement standard ou pour qui il n'existait pas de traitement standard.

Les patients ont été traités par VOTRIENT à la dose de 800 mg par jour per os jusqu'à progression de la maladie, décès, survenue d'événements indésirables inacceptables liés au produit, maladies intercurrentes ou retrait du consentement du patient.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le pourcentage de non progression (qui inclut : réponses complètes et partielles et stabilisation de la maladie) à 12 semaines, d'après l'évaluation de la maladie sur le scanner selon les critères RECIST.

Les principaux critères secondaires d'efficacité étaient :

- la survie sans progression, définie comme l'intervalle entre la date de la première prise de VOTRIENT et la première documentation de progression de la maladie ou le décès toutes causes. La progression était évaluée par l'investigateur.
- la survie globale, définie comme l'intervalle de temps entre la date de la première prise de VOTRIENT et le décès, quelle qu'en soit la cause.
- le pourcentage de réponse, défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) selon les critères RECIST, sur la base de l'évaluation des investigateurs.

Le pourcentage de non-progression à 12 semaines, ainsi que les principaux critères secondaires d'efficacité sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude VEG20002

Critères d'efficacité	Léiomyosarcomes N=41	Liposarcomes N=19	Synovialosarcomes N=37	Autres sarcomes N=41	Total N=138
Pourcentage de non-progression à 12 semaines					
RC+RP+SD, n (%) (IC 90%) p-value ^a	17 (41) (28.4, 55.5) 0.003	5 (26) (11.0, 47.6) 0.653	18 (49) (34.3, 63.2) <0.001	17 (41) (28.4, 55.5) 0.003	57 (41) (34.2, 48.7) <0.001
Survie sans progression (semaines)					
Médiane (IC 90%) ^b	17.2 (12.0, 24.1)	11.1 (7.1, 11.9)	23.4 (11.7, 29.3)	14.0 (12.0, 36.3)	12.1 (12.0, 22.4)
Survie globale (mois)					
Médiane (IC 90%) ^b	11.7 (10.6, 17.6)	6.5 (4.2, 19.3)	10.3 (7.6, 13.2)	9.8 (7.6, 11.3)	10.6 (9.5, 11.7)
Pourcentage de réponse globale					
RC+RP, n (%) (IC 90%)	1 (2) (0.1, 11.1)	0 (0.0, 11.4)	4 (11) (3.8, 23.1)	3 (7) (2.0, 17.8)	8 (6) (2.9, 10.2)

a. p-value = niveau de preuve associé au rejet de l'hypothèse nulle d'un pourcentage de non progression égal à 20% avec un risque alpha de 010.

b. Estimations selon la méthode de Brookmeyer-Crowley.

RC : Réponse complète

RP : Réponse partielle

SD : Stabilisation de la maladie

L'étude de phase II a démontré une activité antitumorale du pazopanib (pourcentage de non-progression à 12 semaines > 40%) dans trois groupes histologiques de sarcome des tissus mous en rechute ou réfractaires : les léiomyosarcomes, les synovialosarcomes et les « autres sarcomes ». Le manque d'activité dans les liposarcomes dans cette étude a justifié la non inclusion de ce sous-type histologique dans l'étude de phase III VEG110727.

Etude VEG110727

L'efficacité et la tolérance du pazopanib (VOTRIENT) dans les sarcomes des tissus mous ont été évaluées dans un essai pivot de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo. Un total de 369 patients ayant un sarcome des tissus mous au stade avancé ont été randomisés pour recevoir soit du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour soit du placebo.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âge de plus de 18 ans,
- sarcome des tissus mous au stade métastatique,
- progression de la tumeur pendant ou dans les 6 mois après un traitement antérieur pour la maladie avancée (ou 12 mois pour les patients n'ayant reçu qu'un traitement (néo)adjuvant par voie systémique)
- parmi les lignes de traitements antérieurs, les patients devaient avoir reçu un traitement à base d'anthracyclines ainsi que les chimiothérapies habituellement disponibles
- les patients pouvaient avoir reçu un maximum de 4 lignes de traitements systémiques antérieures pour leur maladie avancée, dont au maximum deux schémas d'association. Les traitements (néo)adjuvant et de maintenance ne rentraient pas dans ces critères,
- tumeur de haut grade de malignité ou de grade intermédiaire. Les tumeurs de bas grade étaient également autorisées si la progression de la maladie était documentée,
- une maladie mesurable selon les critères d'évaluation des tumeurs solides (critères RECIST v1.0),
- un indice initial de performance OMS de 0 ou 1,
- des fonctions d'organes acceptables,

Parmi les critères de non inclusion :

- les liposarcomes (tous les sous-types), tous les rhabdomyosarcomes qui n'étaient ni alvéolaires ni pléomorphiques, les chondrosarcomes, les ostéosarcomes, les tumeurs d'Ewing/PNET, les GIST, les dermatofibrosarcomes protuberans, les sarcomes myofibroblastiques inflammatoires, le mésothéliome malin et les tumeurs mésodermiques mixtes de l'utérus.
- des métastases cérébrales ou lepto-méningées

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie, ou le décès toutes causes.

Un scanner a été réalisé toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines par la suite. Leur lecture centralisée, en aveugle, a été confiée à des radiologues indépendants.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale, définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause.
- la survie sans progression dans les 3 types histologiques suivants : le léiomyosarcome, le synovialosarcome et les « autres » types histologiques de sarcomes éligibles.
- le pourcentage de réponse, défini comme le pourcentage de patients ayant comme meilleure réponse globale une réponse complète (CR) ou partielle (PR) selon les critères RECIST v1.0, recueillie pendant la période comprise entre la première prise du traitement et la progression.
- le délai de réponse, défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la première preuve documentée de CR ou PR (selon le statut enregistré en premier).
- la durée de réponse, définie comme l'intervalle de temps entre la première preuve documentée de CR ou PR et la première documentation de progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause (selon l'évènement qui survient en premier).
- la tolérance incluant les événements indésirables, les événements indésirables graves, et les modifications par rapport à l'entrée dans l'étude des signes vitaux, dont l'indice de performance OMS, des paramètres biologiques et de la fraction d'éjection du ventricule gauche.
- la qualité de vie des patients a également été évaluée en tant que critère exploratoire en utilisant la version 3 du questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) de l'EORTC à l'entrée dans l'étude puis aux semaines 4, 8 et 12. Le questionnaire du groupe EuroQol-5D (EQ-5D) a également été utilisé à l'entrée dans l'étude et à la semaine 4.

Résultats :

Un total de 369 patients a été inclus. L'âge médian des patients était de 55 ans (extrêmes : 18-83). Tous les patients inclus avaient un état général conservé avec un indice de performance OMS de 0 chez 48% et de 1 chez 52%. Quarante-vingt dix huit pour cent (98%) des sujets avaient préalablement reçu une anthracycline (doxorubicine), 70% de l'ifosfamide et 56% des sujets avaient reçu au moins deux lignes de chimiothérapie pour le stade avancé avant d'entrer dans l'étude.

La durée médiane de suivi des sujets (définie de la date de randomisation à la date du dernier contact ou décès) a été similaire dans les deux groupes de traitement (9,36 mois pour le groupe placebo et 10,04 mois dans le groupe VOTRIENT).

Tableau 2 : Etude VEG110727, Résultats d'efficacité globale dans le STS

Critères d'évaluation / population de l'étude	VOTRIENT	Placebo	HR (IC 95%)	Valeur du p bilatéral
Survie sans progression (critère de jugement principal)				
Population globale en ITT Médiane (semaines)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Léiomyosarcomes Médiane (semaines)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synovialosarcomes Médiane (semaines)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
"Autres STS" Médiane (semaines)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
Survie globale				
Population globale en ITT Médiane (mois)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 [0,67 - 1,12]	0,256
Léiomyosarcomes* Médiane (mois)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Synovialosarcomes* Médiane (mois)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
"Autres STS"* Médiane (mois)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Pourcentage de réponse (CR + PR)				
% [IC 95 %]	4 [2,3 - 7,9]	0 [0,0 - 3,0]		
Durée de la réponse Médiane (semaines) [IC 95 %]	38,9 [16,7, 40,0]			

HR = Hazard ratio; ITT = Intention de Traiter; RC = Réponse complète ; RP = Réponse partielle.

* La survie globale pour les sous-groupes histologiques de STS respectifs (léiomyosarcome, synovialosarcome et "autres" STS) doit être interprétée avec prudence en raison du faible nombre de sujets et des intervalles de confiance larges

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,6 mois (20 semaines) dans le groupe VOTRIENT versus 1,6 mois (7 semaines) dans le groupe placebo soit une différence absolue de 3 mois en faveur du groupe VOTRIENT ; le Hazard Ratio (HR) ajusté en fonction de l'indice de performance OMS et du traitement systémique antérieur a été de 0,35 [0,26 – 0,48], p<0,001.

Les résultats sur le critère principal étaient cohérents entre la population globale et celle des sous groupes. Cependant, le sous groupe histologique synovialosarcome n'a comporté que 38 patients au total avec un intervalle de confiance large du hazard ratio, par conséquent l'effet du traitement ne peut être considéré comme établi dans ce sous groupe.

Résultats sur les critères secondaires :

L'analyse finale de la survie globale effectuée à 76% (280/369) des événements n'a montré aucune différence entre les deux groupes de traitement (HR =0,87, IC 95% [0,67 ; 1,12] p=0,256).

Le pourcentage de réponse observé dans le groupe des patients traités par VOTRIENT a été de 4% et de 0% dans le groupe de patients recevant le placebo. Il s'agissait exclusivement de réponses partielles.

La durée médiane de réponse des patients ayant présenté une réponse partielle dans le groupe VOTRIENT a été de 38,9 semaines et le délai médian de réponse était de 8,4 semaines.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le score global de la qualité de vie. Cependant une détérioration a été observée sur certains symptômes spécifiques tels que la diarrhée, la fatigue et les vomissements.

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a été recueillie chez les patients dont la maladie a progressé ou au-delà de 12 semaines de suivi de l'étude.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 20% dans le groupe VOTRIENT versus 5% dans le groupe placebo. Ces événements étaient principalement des augmentations des ALAT, une dyspnée, un dysfonctionnement ventriculaire gauche, une hypertension artérielle et des vomissements dans le groupe pazopanib.

L'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été plus élevée dans le groupe VOTRIENT (59%) que dans le groupe placebo (25%). Il s'agissait principalement de fatigue, de douleurs tumorales, d'hypertension artérielle, de diminution de l'appétit, de dyspnée et de diarrhée.

07.3 Résumé & discussion

Une étude randomisée, en double aveugle, a comparé le pazopanib (VOTRIENT) à la posologie de 800 mg/jour au placebo, chez 369 patients atteints d'un sarcome métastatique des tissus mous hors liposarcome et GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales).

Tous les patients inclus avaient un état général conservé et 98% avaient préalablement reçu une anthracycline (doxorubicine), 70% de l'ifosfamide et 56% des sujets avaient reçu au moins deux lignes de traitement antérieures pour le stade avancé.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été plus longue avec VOTRIENT qu'avec le placebo (4,6 mois versus 1,6 mois) soit une différence absolue de 3 mois (Hazard Ratio (HR) ajusté en fonction de l'indice de performance OMS et du traitement antérieur de 0,35 [0,26 – 0,48]).

Les résultats sur le critère principal étaient cohérents entre la population globale et celle des sous groupes. Cependant, l'effet du traitement ne peut être considéré comme établi dans le sous groupe histologique synoviosarcome qui n'a comporté que 38 patients au total et dont l'intervalle de confiance du hazard ratio est large.

L'analyse finale de la survie globale effectuée à 76% (280/369) des événements n'a montré aucune différence entre pazopanib et placebo (HR =0,87, IC 95% [0,67 ; 1,12] p=0,256).

Le pourcentage de réponse observé dans le groupe des patients traités par VOTRIENT a été de 4% et de 0% dans le groupe de patients recevant le placebo. Il s'agissait exclusivement de réponses partielles.

Le score globale de la qualité de vie n'a pas été différent entre pazopanib et placebo. Cependant une détérioration a été observée sur certains symptômes spécifiques tels que la diarrhée, la fatigue et les vomissements.

Aucune donnée sur la qualité de vie n'a été recueillie chez les patients dont la maladie a progressé ou au-delà de 12 semaines de suivi de l'étude.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (20% versus 5%) et les événements indésirables de grades 3-4 (59% vs 25%) ont été plus fréquents avec pazopanib qu'avec placebo. La toxicité de VOTRIENT a été essentiellement hépatique (élévation des ALAT), digestive (vomissements, diarrhée) et cardiovasculaire (HTA, dysfonctionnement ventriculaire gauche).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ^{1,2}

Au stade localisé du sarcome des tissus mous, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie donnée en traitement adjuvant est controversé.

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique.

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs peu chimiosensibles pour lesquelles un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association à la phase métastatique de la maladie ; en première ligne de traitements les pourcentages de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois.

De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :

- les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule,
- à dose équivalente de doxorubicine, l'adjonction d'un deuxième produit donne des taux de réponses parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modifier la survie
- la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous types histologiques : les synovialosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire

Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, la trabectédine dispose d'une AMM uniquement pour les liposarcomes ou les léiomyosarcomes.

VOTRIENT constitue une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique (hors liposarcome et GIST) en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les sarcomes des tissus mous sont des affections graves qui engagent le pronostic vital ;
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effet est important ;
- ▶ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention et plus après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide ;

▶ Intérêt de santé publique :

Les sarcomes des tissus mous au stade avancé en échec à une chimiothérapie sont des affections graves pouvant engager le pronostic vital, et altérant de façon significative la qualité de vie des patients mais qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge de ces affections constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (2ème Plan national Maladie Rares 2011-2014, 2ème Plan Cancer 2009-2013).

Au vu des résultats présentés sur la survie sans progression (gain absolu de 3 mois), il est attendu un impact faible de VOTRIENT sur la morbidité des patients traités. Par ailleurs, au cours de l'étude pivot, il n'a pas été constaté d'amélioration sur la survie globale ni sur la qualité de vie. Les données de qualité de vie sont toutefois difficilement interprétables dans la mesure où elles n'ont été évaluées qu'à court terme (12 semaines) et en l'absence de validation du questionnaire EORTC QLQ-C30 dans cette pathologie.

La transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique clinique est acceptable (effectif conséquent de patients français (20%), population incluse représentative des patients vus en pratique médicale).

Un impact positif faible sur l'organisation des soins est attendu en raison de la substitution possible de chimiothérapies par voie intra veineuse par VOTRIENT voie orale.

Ainsi, la spécialité VOTRIENT devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOTRIENT est important dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé (hors liposarcome et GIST), qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

VOTRIENT apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

09.3 Population cible

Les sarcomes sont des tumeurs rares avec une incidence d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, ce qui représente à peu près 4 000 nouveaux cas estimés par an en France³.

Le calcul de la population cible qui suit repose sur les observations issues de l'étude EMS (Rapport EMS 2012), étude prospective recueillant de manière exhaustive tous les cas de sarcomes diagnostiqués entre 2005 et 2007.

Cette étude EMS a été réalisée en région Rhône-Alpes, qui représente plus de 10% de la population française. L'étendue de la population et du territoire couverts par cette étude et le fait que le centre Léon Bérard fasse partie des 3 centres coordonnateurs du NETSARC sont un argument en faveur de la transposabilité de ces données à la prise en charge du sarcome au niveau national.

Parmi les sarcomes diagnostiqués annuellement, 56,5% des sarcomes sont des sarcomes des tissus mous. Les sous types histologiques suivants n'ont pas été considérés :

- les liposarcomes pour lesquels un manque d'efficacité a été identifié en phase II,
- les GISTs pour lesquels il existe des traitements spécifiques et qui n'ont pas été évalués dans l'étude de phase III,
- les ostéosarcomes qui ne sont pas des sarcomes des tissus mous.

Ainsi en France chaque année sont diagnostiqués 2256 sarcomes de tissus mous (hors liposarcomes et hors GISTs).

Parmi ces primo diagnostics, 19% sont métastatiques d'emblée (n=429) et 26% des patients diagnostiqués avec un STM localisé (n=1827) progresseront vers une maladie métastatique (n=475).

Ainsi, 904 cas de STM métastatiques (hors liposarcome et hors GISTs) sont attendus annuellement.

En 1^{ère} ligne métastatique :

- 69% des patients reçoivent un traitement systémique soit 624 patients dont 88,5% reçoivent une chimiothérapie soit 552 patients. Parmi lesquels 57,2% atteignent la seconde ligne soit 316 patients.

- 31% des patients ne reçoivent pas de traitement systémique car ils ont été traités par anthracyclines en traitement adjuvant ou néoadjuvant et on rechuté dans les 12 mois suivant le traitement rendant impossible la mise en route d'un traitement à base d'anthracyclines en 1^{ère} ligne métastatique. Ce qui représente 280 patients

Ainsi en considérant :

- Les patients ne recevant aucun traitement systémique en 1^{ère} ligne métastatique, n= 280
- Les patients recevant un traitement systémique en seconde ligne de traitement n= 316

La population cible de VOTRIENT dans cette indication serait d'environ 600 patients par an.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VOTRIENT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. » et à la posologie de l'AMM.

³ Verhaeghe JL, Rios M, Leroux A, Sirveaux F, Henrot P, Blum A, Marchal F. Traitement des sarcomes des tissus mous de l'adulte : quelle stratégie pour optimiser le traitement. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2011 ; 10 (1) : 048-053.

► Conditionnements

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

► Taux de remboursement proposé : 100%