

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 mai 2014

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 22 janvier 2014
a fait l'objet d'une audition le 14 mai 2014

STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 3400927520006)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	régorafénib
Code ATC (2012)	L01XE21 (inhibiteurs de protéine kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Stivarga est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) 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. »

SMR	<p>Dans le traitement du cancer colorectal métastatique traité antérieurement ou ne relevant pas des traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR, le service médical rendu par STIVARGA :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
ASMR	<p>Compte tenu du profil de tolérance et de la faible quantité d'effet, la Commission considère que 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 en échec ou ne relevant pas des 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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu d'une activité modeste au prix d'une toxicité importante, STIVARGA ne peut être proposé que chez des patients préalablement traités par tous les traitements disponibles. De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance est de 0-1.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale d'octroi : 26/08/2013 (européenne centralisée) ATU de cohorte préalable à l'AMM dans cette indication, le 29 novembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la protéine kinase L01XE21 régorafénib

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le régorafénib est un agent oral de désactivation tumorale qui inhibe de façon importante de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogénèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Stivarga est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) 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. »

04 POSOLOGIE

« Stivarga doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de régorafénib est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le jour-même dès que le patient s'aperçoit de l'oubli. Le patient ne doit pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. En cas de vomissements après l'administration du régorafénib, le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les patients qui présentaient un indice de performance (IP) de 2 ou plus ont été exclus des études cliniques. Les données concernant les patients ayant un $IP \geq 2$ sont limitées. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le deuxième chez les femmes dans le monde entier.

Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 93 % pour la maladie de stade I à moins de 10 % pour le stade IV (métastatique). Dans environ 60% des cas, le diagnostic initial est effectué à des stades tardifs de la maladie et le pronostic et la survie médiane sans traitement est de d'environ 6 mois.

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement validé pour les patients atteints de cancer colorectal métastatique en échec à des traitements à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan et thérapies ciblées disponibles.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

STIVARGA est indiqué dans le cancer colorectal métastatique après échec ou progression à toutes les thérapeutiques validées. A ce stade de la maladie, les patients sont traités par des soins de support ou sont inclus dans les essais thérapeutiques.

Il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur pertinent à ce stade de la maladie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Date de l'AMM	Statut	Indications
Suisse	27 février 2013	Pris en charge jusqu'à mai 2015	Indication de l'AMM
Etats Unis	27 septembre 2012	Commercialisé	STIVARGA est un inhibiteur des protéines kinases indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients préalablement traités par fluoropyrimidines, oxaliplatine, irinotécan une anti-VEGF et s'ils sont porteurs du gène KRAS non muté, par un traitement anti-EGFR. "Stivarga is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if KRAS wild type, an anti-EGFR therapy."
Canada	11 mars 2013	En cours d'évaluation	STIVARGA (régorafénib) est indiqué pour le traitement des patients souffrant de cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont déjà reçu une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, l'oxaliplatine, l'irinotécan et un traitement anti-VEGF et, chez les porteurs d'un gène KRAS de type sauvage (ou non muté), un traitement anti-EGFR.
Japon	25 mars 2013	Commercialisé	Cancer colorectal avancé ou récurrent non résécable.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude pivot de phase III (étude CORRECT ou étude 14387) ayant évalué l'apport thérapeutique du régorafénib (STIVARGA) dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

08.1 Efficacité

Etude CORRECT

Etude comparative randomisée (2 :1) en double aveugle versus placebo chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant eu une progression de la maladie après toutes les lignes de traitements standards recommandés.

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires d'efficacité étaient :

- La survie sans progression définie comme la période (en jours) entre la randomisation et la date de la progression de la maladie (observée cliniquement ou radiologiquement) ou du décès toutes causes confondues.
- Le pourcentage de réponse objective défini comme le pourcentage de patients ayant comme meilleure réponse globale soit une réponse complète, soit une réponse partielle selon les critères RECIST, version 1.1. Les patients pour qui la meilleure réponse globale n'était pas une réponse complète ou partielle, et tous les patients qui n'avaient pas d'évaluation après le début du traitement étaient considérés comme non-répondeurs pour l'analyse.
- Le pourcentage de contrôle global de la maladie défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète, partielle ou une maladie stable.

Les tumeurs étaient mesurées à l'inclusion et toutes les 8 semaines pendant la période du traitement pour l'évaluation de la survie sans progression, la réponse globale, le contrôle de la maladie. Elles étaient évaluées jusqu'à progression de la maladie définie radiologiquement ou cliniquement, selon les critères RECIST.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés d'au moins 18 ans
- cancer colorectal de stade IV (métastatique)
- adénocarcinome du côlon ou du rectum documenté (histologie ou cytologie). Tous les autres types histologiques étaient exclus.
- progression de la maladie au cours ou dans les 3 mois suivant la dernière administration des traitements standards qui incluaient fluoropyrimidine, oxaliplatine, irinotécan, bevacizumab, et cetuximab ou panitumumab (uniquement si les patients avaient le gène KRAS non muté)
 - Chez les patients ayant reçu un traitement adjuvant contenant de l'oxaliplatine, la progression devait avoir été rapportée dans les 6 mois suivant la fin du traitement. En cas de progression survenant plus de 6 mois après la fin du traitement adjuvant, les patients devaient avoir reçu un nouveau traitement à base d'oxaliplatine pour pouvoir être inclus.
 - Les patients chez qui les traitements standards avaient dû être arrêtés pour toxicité et empêchant une ré-administration avec le même agent avant la progression de la maladie, étaient aussi éligibles à l'étude ;
 - Les patients avec un statut KRAS inconnu à l'inclusion devaient avoir reçu un traitement anti-EGFR.
- cancer colorectal métastatique mesurable ou non mesurable selon les critères RECIST, version 1.1

- score « performance status » ≤ 1 selon l'échelle *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)
- espérance de vie d'au moins 3 mois
- fonctions médullaire, hépatique et rénale peu perturbées (dans les 7 jours précédant le début du traitement)
 - Bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite supérieure normale (LSN) ;
 - Alanine amino transférase (ALAT) et l'aspartate amino transférase (ASAT) $\leq 2,5$ x LSN (ou ≤ 5 x LSN pour les patients ayant des métastases hépatiques) ;
 - Amylase et lipase $\leq 1,5$ x LSN ;
 - Créatinine $\leq 1,5$ x LSN ;
 - Taux de filtration glomérulaire ≥ 30 ml/min/1,73 m² ;
 - INR / temps de céphaline activée $\leq 1,5$ x LSN ;
 - Numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$, hémoglobine ≥ 9 g/dl, neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$. La transfusion des patients pour atteindre ces critères d'inclusion n'était pas autorisée.
 - Phosphatases alcalines $\leq 2,5$ x LSN¹ (≤ 5 x LSN pour les patients avec des métastases hépatique).

Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants :

- traitement antérieur avec le régorafénib ;
- antécédent de cancer ou cancer concomitant, distinct du site principal ou de l'histologie du CCR, dans les 5 ans précédant la randomisation, à l'exception du cancer du col de l'utérus in situ traité de manière curative, du cancer de la peau autre que le mélanome et des tumeurs superficielles de la vessie ;
- radiothérapie étendue dans les 4 semaines ou radiothérapie limitée à un champ dans les 2 semaines, précédant la randomisation ;
- procédure chirurgicale majeure, biopsie ouverte ou lésions traumatiques significatives dans les 28 jours précédant le début de traitement de l'étude ;
- affection cardiaque (insuffisance cardiaque congestive NYHA ≥ 2 , angor instable, troubles du rythme, hypertension non contrôlée) ;
- pathologie thrombotique dans les 6 mois précédent le début de traitement de l'étude (thrombose veineuse, thrombose artérielle, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral).

Résultats

Parmi les 760 patients randomisés (505 dans le groupe régorafénib et 255 dans le groupe placebo), l'âge médian était de 61 ans, 61% étaient de sexe masculin et tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1.

La localisation primitive de la maladie était le côlon (65%), le rectum (29%) ou les deux (6%). Une mutation KRAS a été rapportée chez 57 % des patients à l'inclusion dans l'étude.

Plus de la moitié des patients (52%) avaient déjà été traités par 2 ou 3 lignes de traitement pour leur maladie métastatique et environ un quart par plus de 5 lignes de traitement. Les traitements comprenaient une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, des traitements par anti-VEGF et, en cas de gène KRAS de type sauvage, des traitements par anti-EGFR.

¹ LSN : limite supérieure de la normale

Tableau 1 : Caractéristiques la maladie (population ITT)

Caractéristiques	Placebo N = 255	Régorafénib N = 505
Statut performance ECOG avant traitement, n (%)		
0	146 (57,3)	265 (52,5)
1	109 (42,7)	240 (47,5)
Histologie, n (%)		
Adénocarcinome in situ	3 (1,2)	2 (0,4)
Adénocarcinome	245 (96,1)	493 (97,6)
Carcinome muqueux (type colloïde) (plus de 50% de carcinome muqueux)	4 (1,6)	5 (1,0)
Carcinome adéno-squameux	1 (0,4)	1 (0,2)
Carcinome indifférencié	1 (0,4)	0
Carcinome sans précision,	1 (0,4)	4 (0,8)
Site primaire de la maladie, n (%)		
Côlon	172 (67,5)	323 (64,0)
Rectum	69 (27,1)	151 (29,9)
Côlon et rectum	14 (5,5)	30 (5,9)
Données manquante	0	1 (0,2)
Stade à l'entrée de l'étude, n (%)		
Stade IV	255 (100,0)	505 (100,0)
Traitement antérieur anti-VEGF ^a selon le CRF n (%)		
Non	0	0
Oui	255 (100,0)	505 (100,0)
Temps entre le diagnostic initial de la maladie métastatique et l'inclusion (semaines)		
Moyenne (extrême)	150,3 (10,4 à 553)	151,7 (18,1 à 837)
Médiane	128,5	133,1
Temps entre le diagnostic initial de maladie métastatique et l'inclusion (catégorie) ^a n (%)		
<18 mois	49 (19,2)	91 (18,0)
≥18 mois	206 (80,8)	414 (82,0)
Temps entre la plus récente progression/rechute et la randomisation (semaines)		
Moyenne (extrême)	6,16 (0,3 à 52,1)	6,46 (0,1 à 50,0)
Médiane	4,56	4,99
Manquant	9 (3,5)	30 (5,9)
Mutation KRAS, n (%)		
Non	94 (36,9)	205 (40,6)
Oui	157 (61,6)	273 (54,1)
Inconnu	4 (1,6)	27 (5,3)
Mutation BRAF, n (%)		
Non	25 (9,8)	41 (8,1)
Oui	2 (0,8)	4 (0,8)
Inconnu	228 (89,4)	460 (91,1)

La démonstration de l'efficacité a été réalisée lors d'une seconde analyse intermédiaire prédéfinie (état de la base au 21 juillet 2011), ce qui a conduit à interrompre l'étude pour positivité du critère principal d'efficacité.

Résultats sur le critère de jugement principal

La médiane de survie globale a été de 6,4 mois (196 jours, IC95% [178 - 222 jours]) dans le groupe régorafénib versus 5 mois (151 jours, IC95% [134 ; 177]) dans le groupe placebo soit un gain absolu de 1,4 mois (HR= 0,774 ;IC95% [0,636 ; 0,942], p = 0,005178).

Résultats sur les critères secondaires

- survie sans progression

La médiane de la survie sans progression a été 1,9 mois dans le groupe régorafénib versus vs.1,7 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 6 jours en faveur du régorafénib (HR=0,494 ;IC95% [0,419 ; 0,582], p<0,000001).

- Taux de réponse objective et de contrôle global de la maladie

Une stabilisation de la maladie a été observée chez 216 patients (42,8%) du groupe régorafénib et 37 patients (14,5%) du groupe placebo. Cinq patients (1,0%) traités par régorafénib et 1 patient (0,4%) traité par placebo ont eu une réponse partielle. Aucune réponse complète n'a été observée. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes concernant le pourcentage de réponse objective (réponse complète et réponse partielle). Il était de 1,0% IC95% [0,3% ; 2,3%] dans le groupe régorafénib et de 0,4% IC95% [0,0% ; 2,2%] dans le groupe placebo (IC95% [-1,74% ; 0,53%], p= 0,188432).

Une différence en faveur du groupe régorafénib a été rapportée concernant le taux de contrôle global de la maladie (réponses complètes, partielles ou maladie stable) liée à une différence du pourcentage de stabilisation entre les deux groupes : 41,0% (IC95% [36,7% ; 45,4%]) dans le groupe régorafénib et 14,9% (IC95% [10,8% ; 19,9%]) dans le groupe placebo (IC95% [-32,06% ; -19,82%] p unilatéral<0,000001).

Résultats sur des critères tertiaires

- Qualité de vie des patients

La qualité de vie des patients a été mesurée avec l'échelle EORTC QLQ-C30. Un changement ≥ 10 points sur l'échelle a été considéré comme cliniquement significatif.

A l'inclusion, le score moyen EORTC-QLQ-C30 était de 62,64 dans le groupe régorafénib et 64,65 dans le groupe placebo.

A la visite de fin de traitement, le score moyen EORTC-QLQ-C30 a été de 48,94 dans le groupe régorafénib et de 51,85 dans le groupe placebo.

Une analyse exploratoire sur les sous-groupes prédéfinis dans le protocole a été réalisée pour la survie globale et la survie sans progression. Globalement, elle a suggéré des résultats cohérents dans les sous-groupes, en faveur de régorafénib.

L'analyse des bio marqueurs n'a pas permis d'identifier de mutation génétique ou de protéines plasmatiques pouvant être un facteur prédictif de l'activité de régorafénib.

L'analyse des principales caractéristiques des patients n'a pas permis d'identifier de facteurs prédictifs de réponse au traitement.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 17,6% dans le groupe régorafénib et de 12,6% dans le groupe placebo.

L'incidence globale des événements indésirables graves considérés comme liés au traitement a été plus élevée dans le groupe régorafénib (11,8% et 3,6% dans le groupe placebo).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$ de différence) avec régorafénib par rapport au placebo ont été la fatigue (63 % vs 46%), un syndrome main-pied (47,0% vs 7,5%), une anorexie (47 % vs 28 %), une diarrhée (43% vs 17%), une perte de poids (32% vs 11 %), une dysphonie (32 % vs 6 %) , une hypertension (30 % vs 8 %), un rash cutané ou une desquamation (29% vs 5 %), une mucosite ou une stomatite (29% vs 5 %), une fièvre (28 % vs 15%), une hyperbilirubinémie (20% vs 9%), des hémorragies (20% vs 7%) et des infections

(25% vs 14 %). L'écart était principalement attribué à une incidence plus élevée d'événements de grades 1 à 3.

Le syndrome main - pied a été observé chez 47% des patients traités par régorafénib ; le grade 3 a été observé chez 17% des patients et aucun grade 4 n'a été rapporté. Le syndrome main - pied a conduit à l'arrêt définitif dans 1,4% des cas.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique du régorafénib (STIVARGA) est issue d'une étude (étude CORRECT) pivot randomisée (2 :1) en double aveugle ayant 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 et tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG différent.

Plus de la moitié des patients (52%) avaient déjà été traités par 2 ou 3 lignes de traitement pour leur maladie métastatique et environ un quart par plus de 5 lignes de traitement. Les traitements comprenaient une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, des traitements par anti-VEGF et, en cas de gène KRAS de type sauvage, des traitements par anti-EGFR.

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

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 de jugement principal) a été de 6,4 mois (196 jours, IC95% [178 - 222 jours]) versus 5 mois (151 jours, IC95% [134 ; 177]), soit un gain de 1,4 mois (HR= 0,774 ; IC95% [0,636 ; 0,942], p = 0,005178).
- la médiane de la survie sans progression a été 1,9 mois versus vs.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%
- une réponse partielle a été observée chez 5 patients (1,0%) versus 1 patient (0,4%)
- le pourcentage de réponse objective (réponse complète et partielle) n'a pas été différent (1,0% versus 0,4% ; p= 0,188432). Aucune réponse complète n'a été observée.

L'évaluation de la qualité de vie a suggéré une absence de différence entre les deux groupes.

L'analyse des principales caractéristiques des patients n'a pas permis d'identifier de facteurs prédictifs de réponse au traitement.

L'incidence globale des événements indésirables graves considérés comme liés au traitement a été plus élevée dans le groupe régorafenib (11,8% et 3,6% dans le groupe placebo).

Les principaux événements indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$ de différence) 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%), mucosite ou stomatite (29% vs 5 %), fièvre (28 % vs 15%), hyperbilirubinémie (20% vs 9%), hémorragies (20% vs 7%) et infections (25% vs 14 %).

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR s'attachera à suivre les points suivants :

- Les risques importants identifiés : troubles hépatiques graves ; événements ischémiques cardiaques ; hypertension ; hémorragie ; syndrome main-pied ; leucoencéphalopathie postérieure réversible ; fistule et perforation gastro-intestinale ; syndrome de Stevens-Johnson ; syndrome de Lyell.
- Les risques potentiels importants : retard à la cicatrisation ; maladie interstitielle pulmonaire ; fibrillation auriculaire ; toxicité de la reproduction et du développement ; insuffisance rénale et phototoxicité.
- Les informations manquantes : tolérance en cas de déficience hépatique grave ou de déficience rénale grave; tolérance chez l'enfant et chez les patients à antécédents cardiaques ; interaction avec les antibiotiques et les substrats des protéines de résistance du cancer du sein (BCRP).

A noter qu'outre un suivi de pharmacovigilance de routine et la présentation des conclusions de la surveillance continue dans les PSUR, une étude de phase IIIb (étude 15967) permettra une caractérisation supplémentaire de l'incidence, de la gravité et de la gestion de ces événements.

Il n'a pas été préconisé de mesures spécifiques de minimisation du risque excepté celles figurant dans le résumé des caractéristiques du produit de STIVARGA.

Enfin, des mesures de suivi post-AMM ont été approuvées par la Commission Européenne. Elles sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 2 : Mesures de suivi demandées par le CHMP

Description des mesures de suivi	Délai
Présentation des résultats des analyses pré-spécifiées, exploratoires des sous-groupes de patients KRAS sauvage et KRAS muté dans l'étude 15808*.	31/08/2014
Présentation des analyses des biomarqueurs NRAS et BRAF de l'étude 15808 selon la disponibilité des échantillons et après l'obtention du consentement informel des patients.	31/08/2015
Dépôt dans les 2 mois suivant l'obtention de l'AMM d'une méthode permettant l'évaluation de biomarqueurs supplémentaires (étude 15 808).	31/10/2013
Présentation des résultats des analyses des biomarqueurs pré-spécifiés génétiques (incluant NRAS, KRAS, BRAF et PIK3CA) et non génétique (ANG-2, IL-6, IL-8, P1GF, VEGFR-1, TIE1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-A-121, BMP-7, VWF, M-CSF, SDF-1) de l'étude 15983**. L'analyse des biomarqueurs génétiques et non génétiques devra être mise en œuvre obligatoirement chez tous les patients inclus.	31/12/2020
Présentation d'un protocole pour évaluation de biomarqueurs (étude 15 983).	31/10/2013

* Etude CONCUR – étude de Phase III randomisée, en double-aveugle versus placebo du regorafenib et soins de support versus placebo et soins de support chez des patients asiatiques ayant un cancer colorectal métastatique qui a progressé après un traitement standard

** Etude de phase III randomisée, en double-aveugle versus placebo du regorafenib administré en adjuvant chez des patients avec un cancer colorectal métastatique après métastasectomie hépatique à visée curative

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive³ (TNCD), dans sa version datant de novembre 2011, présente les différentes stratégies thérapeutiques chez les patients avec un CCRm non résecable en progression, en fonction du type de chimiothérapie précédemment administrée. Les stratégies sont présentées dans le Tableau 3. Ainsi, après progression sous chimiothérapie avec FOLFOX, FOLFIRI, bévacizumab, panitumumab, cetuximab, il n'existe pas d'alternative thérapeutique recommandée. Le TNCD recommande d'instaurer un traitement palliatif ou d'inclure le patient dans un essai thérapeutique.

Dans sa version actualisée en février 2014, le TNCD indique qu'en cas de progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et kétuximab ou panitumumab et/ou bévacizumab deux options sont possibles :

- regorafenib en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines/4) (recommandation grade B).
- soins palliatifs ou essai thérapeutique (accord d'experts).

Tableau 3 : Stratégie thérapeutique proposé dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Si progression sous		Stratégie thérapeutique proposée	Commentaires
LV5FU2, capécitabine, UFT ou raltitrexed	→	FOLFIRI FOLFOX4 ou FOLFOX6 Bévacizumab ou kétuximab	Bévacizumab : en l'absence de contre-indication Kétuximab : si KRAS tumoral non muté
Bevacizumab+LV5FU2	→	FOLFIRI	Kétuximab : si KRAS tumoral non muté
Bevacizumab+FOLFIRI	→	FOLOX4 ou FOLFOX6 kétuximab	
Bevacizumab+FOLFOX	→	FOLFIRI+bévacizumab FOLFIRI+panitumumab	si KRAS tumoral non muté
Oxaliplatine	→	FOLFIRI Bévacizumab Kétuximab FOLFIRI+panitumumab	Bévacizumab : en l'absence de contre-indication Kétuximab ou panitumumab : si KRAS tumoral non muté
Irinotécan	→	Kétuximab+irinotécan FOLFOX 4 ou FOLFOX6 XELOX Bévacizumab+FOLFOX4	Bévacizumab : en l'absence de contre-indication et non administré en première ligne
Irinotécan+kétuximab	→	Bévacizumab+FOLFOX4	Bévacizumab : en l'absence de contre-indication et non administré en première ligne
Irinotécan+oxaliplatine +/- bévacizumab	→	Kétuximab+irinotécan Panitumumab Kétuximab	Kétuximab ou panitumumab : si KRAS tumoral non muté
Fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine, kétuximab ou panitumumab	→	Soins palliatifs ou essais thérapeutiques	-

Les recommandations de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*)⁴ publiées en octobre 2012 précisent que le kétuximab peut être associé à FOLFIRI ou FOLFOX alors que le panitumumab ne peut être associé qu'avec le FOLFOX. Ces traitements ne peuvent être administrés que chez les patients avec le gène KRAS non muté.

Place de STIVARGA dans la stratégie thérapeutique :

STIVARGA constitue selon son AMM un traitement des patients traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR.

²<http://www.e-cancer.fr/publications/55-recommandations-de-pratique-clinique/730-rapport-integral-melanome-cutane-metastatique>

³ Thésaurus National de Cancérologie Digestive (14/10/2011) Disponible sur <http://www.snfge.com/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-4.pdf> Consulté le 11 juillet 2012

⁴ Schmöll HJ, van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012;23: 2479-2516

Compte tenu d'une activité modeste au prix d'une toxicité importante, il ne peut être proposé que chez des patients préalablement traités par tous les traitements disponibles. De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance est de 0-1.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique est une affection grave engageant le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse validée à ce stade de la maladie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours.

▶ Intérêt de santé publique :

Le cancer colorectal (CCR) est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (patients avec un CCR métastatique traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR) peut aussi être considéré comme important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de Santé Publique de 2004, Plan cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des maladies chroniques).

Au vu des données disponibles, issues d'un essai en double aveugle de supériorité versus placebo chez ces patients prétraités montrant notamment, une amélioration modeste de la survie globale et de la survie sans progression (respectivement de 1,4 mois et 6 jours) ainsi qu'une stabilisation de la maladie plus fréquente au prix d'une toxicité non négligeable, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

La transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique est acceptable.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Il est ainsi difficile de présumer que la spécialité STIVARGA puisse être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité STIVARGA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que dans le traitement du cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR, le service médical rendu par STIVARGA est :

- faible chez les patients dont le score de performance est 0-1
- insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu du profil de tolérance et de la faible quantité d'effet, la Commission considère que 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 en échec ou ne relevant pas des 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.

010.3 Population cible

La population cible de STIVARGA est représentée par les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) en échec ou ne relevant pas des 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.

Une étude réalisée sur la période 2011-2012 par la société d'études Kantar Health à partir d'un échantillon portant sur 1 421 patients puis extrapolé à la population totale des patients présentant un CCRm a permis d'estimer à 8 100 patients le nombre annuel de patients ayant été traité pour leur CCRm par toutes les thérapies validées.

Une autre approche de la population cible peut être faite à partir de la population cible retenue par la Commission de la Transparence dans des avis rendus précédemment (VECTIBIX daté du 30 avril 2008) dans lesquels il est mentionné qu'une chimiothérapie de troisième ligne est débutée chez environ la moitié des patients présentant un CCR métastatique, ce qui représente environ 10 500 patients.

On estime qu'environ un quart des patients (avis d'experts) à ce stade de la maladie ont un score de performance > 1 et donc ne relèveront pas d'un traitement par STIVARGA.

Par conséquent, la population cible de STIVARGA est estimée entre 6 400 et 7 800 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de STIVARGA comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des 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.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Taux de remboursement proposé : 100%