

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 octobre 2015****STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé****B/84 (CIP : 3400 9275 200 06)**

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

DCI	régorafénib
Code ATC (2013)	L01XE21 (agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen:	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« STIVARGA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de 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. »

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu de son efficacité, démontrée en termes de survie sans progression mais non évaluable en termes de survie globale, chez des patients ayant un score ECOG 0 ou 1, au prix d'une toxicité importante, et de l'absence d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie, STIVARGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>STIVARGA est un traitement de 3^{ème} ligne chez les patients ayant progressé sous ou ne répondant pas à un traitement par imatinib et sunitinib. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM à ce stade de la maladie. L'efficacité et la tolérance de STIVARGA n'ont pas été évaluées chez les patients ayant un score ECOG > 1.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 26 août 2013 (cancer colorectal métastatique) ; Extension d'indication : 28 juillet 2014 (GIST) Médicament sous surveillance renforcée par l'EMA Médicament soumis à un plan de gestion de risques (PGR) avec engagement à mener des études complémentaires
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament précédemment sous ATU nominative (28 ATU nominatives octroyées entre le 21 décembre 2012 et le 14 octobre 2013)

Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L04XE Inhibiteurs des protéines kinases L04XE21 régorafénib
--------------------	---

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription dans une nouvelle indication (traitement des patients adultes atteints de 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) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le régorafénib (STIVARGA) est un agent de désactivation tumorale qui inhibe de multiples protéines kinases, y compris celles impliquées dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). En particulier, le régorafénib inhibe la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les GIST, et bloque la prolifération des cellules tumorales.

Pour rappel, la Commission a évalué une première fois la spécialité STIVARGA le 14 mai 2014¹ dans une autre indication : « 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. ». Dans cette indication, elle a considéré que le SMR de STIVARGA, était faible et qu'il n'apportait pas d'ASMR (ASMR V) chez les patients dont le score ECOG est de 0-1, et que le SMR était insuffisant chez les patients dont le score ECOG est > 1.

¹ Avis de la commission de la transparence du 14 mai 2014 relatif à l'inscription de la spécialité STIVARGA.

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.
- **de 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. »**

04 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.

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

Ajustements posologiques

Des interruptions du traitement et/ou des diminutions de la posologie peuvent s'avérer nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelle. Les modifications de la posologie doivent être effectuées par paliers de 40 mg (un comprimé). La dose quotidienne minimale recommandée est de 80 mg. La dose quotidienne maximale est de 160 mg.

Insuffisance hépatique

Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

STIVARGA n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (voir également rubrique 5.2). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²).

Patients âgés

Aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (voir également rubrique 5.2).

Sexe

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir également rubrique 5.2).

Différences ethniques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir également rubrique 5.2). Les données disponibles dans la population des patients noirs sont limitées.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du régorafénib chez les patients âgés de moins de 18 ans dans l'indication de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5}

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif, elles dérivent des cellules de Cajal. Les cellules des GIST sont caractérisées par la mutation très fréquente de l'oncogène c-kit (codant pour le récepteur membranaire CD117). Plus rarement, il s'agit d'une mutation du gène codant le récepteur PDGFRA. Dans les deux cas, la mutation entraîne une activation excessive des récepteurs membranaires CD117 ou PDGFRA responsables de la transformation maligne. Les GIST sont rares (incidence annuelle estimée à 1/100 000) et représentent entre 1 et 3% de tous les cancers gastro-intestinaux, mais constituent les tumeurs mésoenchymateuses gastrointestinales les plus fréquentes. Elles touchent principalement l'estomac (50-60%) et l'intestin grêle (30-35%), et plus rarement le colon et le rectum (5% des GIST primaires), et l'œsophage (< 1%). L'âge médian de diagnostic est de 60-65 ans.

Le potentiel malin des GIST varie des petites lésions bénignes au sarcome malin agressif. Environ 40% des GIST localisées au moment de leur détection vont produire des métastases. 10 à 20% des GIST sont métastatiques d'emblée au moment de leur détection. Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques. Elles peuvent entraîner une gêne ou des douleurs abdominales, des saignements, une obstruction intestinale. Ces tumeurs engagent le pronostic vital.

Selon les recommandations nationales et internationales (Thésaurus national de cancérologie digestive⁴, ESMO² et NCCN⁵) :

Le traitement standard des GIST non métastatiques localisées est l'excision complète des lésions par chirurgie.

En cas de GIST non résécable ou métastatique :

- l'imatinib (GLIVEC) est le traitement de référence en première ligne,
- le sunitinib (SUTENT) est le traitement standard de deuxième ligne en cas d'échec dû à une résistance ou à une intolérance au traitement par GLIVEC.

Le principal objectif recherché dans la prise en charge des GIST non résécables ou métastatiques en troisième ligne de traitement et au-delà est une amélioration cliniquement significative de l'efficacité en termes de survie globale tout en maintenant la qualité de vie des patients. Il existe un besoin thérapeutique pour des médicaments répondant à ces critères.

² ESMO Clinical Practice Guidelines. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

³ Joensuu H, Hohenberger P et Corless C. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet 2013 ;382 :973:83

⁴ Thésaurus national de Cancérologie Digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Mise à jour du 25/07/2015.

⁵ NCCN Guidelines version 1.2014. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

STIVARGA est indiqué dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques en cas de progression ou d'intolérance à un traitement par toutes les thérapeutiques validées en 1^{ère} et 2^{ème} lignes. Jusqu'à présent, à ce stade de la maladie, les patients étaient traités par des soins palliatifs ou étaient inclus dans des essais thérapeutiques. Il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent en 3^{ème} ligne de traitement des GIST.

► Conclusion

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON (date d'AMM)	Indications
Canada	Oui (17 octobre 2013)	STIVARGA (regorafenib) est indiqué pour le traitement des adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) métastatiques et/ou non résecables chez qui la maladie a progressé pendant le traitement par le mésylate d'imatinib et le malate de sunitinib ou qui ne tolèrent pas ces médicaments.
Japon	Oui (20 août 2013)	Tumeurs stromales gastro-intestinales non résecables, avancées ou récurrentes et ayant progressé sous traitement par chimiothérapie anticancéreuse.
Suisse	Evaluation en cours	Traitement des patients atteints de Tumeurs stromales gastro-intestinales ayant déjà reçu un traitement par deux inhibiteurs de tyrosine kinase.

STIVARGA a obtenu l'AMM aux Etats-Unis. Le système de prise en charge américain étant très différent de la France, il ne permet pas de déterminer l'évaluation qui a été faite par les différents systèmes d'assurances en termes d'efficience.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication, le laboratoire a fourni une étude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé le régorafénib (STIVARGA) au placebo : étude GRID – étude 14874⁶.

08.1 Efficacité

Etude GRID

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée (ratio 2:1) en double aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du régorafénib par rapport au placebo, chez 199 patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques, intolérants ou dont la maladie a progressé sous traitement par l'imatinib et dont la maladie a progressé sous traitement par le sunitinib.

Tableau 1 : Description de l'étude GRID

Référence	ETUDE GRID
Lieux, date et durée de l'étude	57 sites hospitaliers dans 17 pays (Autriche, Allemagne, Belgique, Canada, Chine, Corée du Sud, Espagne, Etats-Unis, Finlande, France, Israël, Italie, Japon, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Singapour). Les patients ont été inclus du 4 janvier au 18 août 2011. La date de censure était prévue le 26 janvier 2012. Après progression de la maladie, les malades pouvaient être inclus dans une phase de l'étude en ouvert pour recevoir du régorafénib (poursuite du traitement ou cross-over)
METHODE	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes ou femme âgés de 18 ans et plus ; - GIST métastatique et/ou non résécable confirmée histologiquement ; - progression de la maladie ou intolérance à un précédent traitement par l'imatinib et progression de la maladie sous traitement par le sunitinib. Les patients pouvaient avoir reçu d'autres thérapies comprenant des traitements en essais thérapeutiques, à l'exception d'un inhibiteur du VEGFR différent du sunitinib ; - au moins une lésion mesurable d'après les critères RECIST modifiés (version 1.1) ; - score ECOG (échelle de l'<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) de 0 ou 1 ; - fonctions hématologique, cardiaque, hépatique et rénale en adéquation avec les valeurs biologiques cibles définies au protocole ; - effets indésirables résiduels dus à un précédent traitement au maximum à un grade 1 (excepté pour alopecie, anémie ou hypothyroïdie).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur par régorafénib ; - traitement antérieur par un inhibiteur du VEGFR différent du sunitinib ; - traitement par un TKI ayant une AMM dans la semaine (ou durant un temps > 5 demi-vies du produit) précédant l'inclusion ou par un médicament en essai clinique au cours des 4 semaines (ou durant un temps > 5 demi-vies du produit) précédant l'inclusion ; - antécédent de cancer différent d'une GIST dans les 5 ans précédant la randomisation, à l'exception des cancers suivants : cancer du col de l'utérus in situ traité, cancer cutané hors mélanome, cancer superficiel de la vessie ; - chirurgie majeure, biopsie ouverte ou lésion traumatique grave subie dans les 28 jours précédant le début du traitement par régorafénib ; - affection cardiaque (insuffisance cardiaque congestive NYHA \geq 2, angor instable ou infarctus du myocarde survenu dans les 6 mois précédents, arythmie nécessitant un traitement, hypertension non contrôlée) ;

⁶ Demetri G D, Reichardt P, Kang YK, Blay JY et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* January 2013; 381: 295-302.

	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'événement(s) thrombo-embolique(s) artériel(s) dans les six mois précédant ou d'événement(s) veineux dans les trois mois précédant ; - accident hémorragique sévère (de grade ≥ 3) dans les quatre semaines précédant ; - trouble convulsif nécessitant un traitement.
Schéma thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Groupe régorafénib</u> : 160 mg (4 comprimés de 40 mg) de régorafénib en une prise par jour, trois semaines sur quatre, associés à des soins de support ; - <u>Groupe placebo</u> : placebo associé à des soins de support. <p>Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie évaluée d'après les critères RECIST modifiés (version 1.1).</p>
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) définie comme l'intervalle de temps (en jours) entre la date de randomisation et la date de première progression de la maladie observée radiologiquement de manière centralisée en aveugle, ou la date de décès toutes causes. Les tumeurs étaient évaluées par scanner ou IRM d'après les critères RECIST modifiés (version v 1.1 modifiée).
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - survie globale (SG), définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès toutes causes ; - temps jusqu'à progression, défini comme l'intervalle entre la date de randomisation et la date de progression radiologique ; - taux de contrôle de la maladie, défini comme la proportion de patients dont la meilleure réponse au traitement a été soit une réponse complète (RC), soit une réponse partielle (RP), soit une stabilisation de la maladie (SM) (pendant au moins 12 semaines), mesurée d'après les critères RECIST modifiés, sous traitement ou jusqu'à 30 jours après ; - taux de réponse tumorale, défini comme la proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale atteinte au cours du traitement ou jusqu'à 30 jours après, soit une réponse complète (RC), soit une réponse partielle (RP), mesurée d'après les critères RECIST modifiés (v 1.1) ; - durée de la réponse, définie comme le nombre de jours entre la date de première réponse objective (réponse complète ou réponse partielle) documentée et la date de première progression de la maladie ou de décès ; - tolérance.
Principaux critères exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie (réponses des patients aux questionnaires EORTC QLQ-C30 et EQ-5D) ; - analyse des biomarqueurs basée sur les données des patients disponibles à l'inclusion (dont le statut mutationnel des exons 9 et 11 KIT, de PDGFRA, de BRAF et de KRAS), dans le but de déterminer s'il existe une corrélation entre la présence des biomarqueurs et les résultats cliniques (SSP).
Nombre de sujets nécessaires	<p>Etaient prévus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un total de 122 événements pour mettre en évidence une augmentation de la médiane de SSP de 100%, avec une puissance de 90%, et en considérant un risque α unilatéral de 0.01, et un ratio de randomisation 2 :1. - un total de 170 patients pour observer les 122 événements sur 12 mois et compte-tenu des éléments suivants : une médiane de SSP de 6 semaines dans le groupe placebo, et un taux d'abandon de 5% des patients évaluable pour la SSP. <p>Considérant le nombre total de 199 patients randomisés, le nombre d'événements nécessaires a été augmenté à 144, avec une puissance de 94%.</p>
Randomisation	Le ratio de randomisation régorafénib/placebo était de 2 :1. La randomisation a été stratifiée sur la ligne de traitement (3 ^{ème} ligne et 4 ^{ème} ligne et plus) et sur l'aire géographique de randomisation (Asie et hors Asie).
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'efficacité a été évaluée sur la population en intention de traiter.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Critère principal</u> : analyse statistique de la SSP par un test du log-rank stratifié (selon les mêmes critères que pour la randomisation) avec un risque α unilatéral de 0,01 ; - <u>Critères secondaires</u> : analyse descriptive avec un risque α unilatéral de 0,025.

A titre informatif, le traitement par régorafénib devait être la troisième ligne de traitement chez au moins 50% des patients (en opposition à une ligne de traitement supérieure).

Résultats :

Au total, 199 patients ont été randomisés (133 dans le groupe régorafénib et 66 dans le groupe placebo). Un patient du groupe régorafénib est décédé avant de recevoir le traitement. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les différents groupes de traitements. L'âge médian des patients était de 60 ans (64% d'hommes).

Les patients inclus étaient en bon état général : 24% avaient un indice de performance de ECOG de 0 et le reste un indice ECOG de 1. Aucun patient n'avait d'indice ECOG \geq 2.

Dans le groupe régorafénib, 68% des malades avaient une GIST métastatique, 4% des malades avaient une GIST non résécable et 26% avaient une GIST à la fois métastatique et non résécable. Ces proportions étaient respectivement de 58%, 15% et 21% dans le groupe placebo.

Le traitement administré au patient était en troisième ligne pour 56% des patients dans le groupe régorafénib et pour 59% des patients dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude GRID

Caractéristiques des patients	Placebo (n = 66) n (%)	Régorafénib (n = 133) n (%)	Total (n = 199) n (%)
Sexe			
Homme	42 (63,6%)	85 (63,9%)	127 (63,8%)
femme	24 (36,4%)	48 (36,1%)	72 (36,2%)
Age (années)			
moyenne	58,1 [25 – 87]	58,2 [18-82]	58,2 [18-87]
médiane	61,0	60,0	60
âge < 65 ans	46 (69,7%)	90 (67,7%)	136 (68,3%)
âge \geq 65 ans	20 (30,3%)	43 (32,3%)	63 (31,7%)
Race et groupe ethnique			
Blanc	45 (68,2%)	90 (67,7%)	135 (67,8%)
Noir	1 (1,5%)	0	1 (0,5%)
Asiatique	169 (24,2%)	34 (25,6%)	50 (25,1%)
Non rapporté	4 (6,1%)	7 (5,3%)	11 (5,5%)
Données manquantes	0	2 (1,5%)	2 (1,0%)
Région géographique			
Asie	15 (22,7%)	32 (24,1%)	47 (23,6%)
Reste du monde	51 (77,3%)	101 (75,9%)	152 (76,4%)
Amérique du nord	14 (21,2%)	22 (16,5%)	36 (18,1%)
Autre qu'Amérique du nord	52 (78,8%)	111 (83,5%)	163 (81,9%)
Temps entre la dernière progression et la randomisation (semaines)			
Moyenne [min-max]	16,7 [0,4-0-657]	13,3 [0,7-145]	14,4 [0,4-421]
Médiane	4,3	6,3	5,8
Score ECOG			
0	37 (56,1%)	73 (54,9%)	110 (55,3%)
1	29 (43,9%)	60 (45,1%)	89 (44,7%)
Etendue de la maladie			
Métastatique	38 (57,6%)	90 (67,7%)	128 (64,3%)
Non résécable	10 (15,2%)	5 (3,8%)	15 (7,5%)
Métastatique et non résécable	14 (21,2%)	35 (26,3%)	49 (24,6%)
Donnée manquante	4 (6,1%)	3 (2,3%)	7 (3,5%)

Caractéristiques des patients	Placebo (n = 66) n (%)	Régorafénib (n = 133) n (%)	Total (n = 199) n (%)
Nombre de sites tumoraux			
1	9 (13,6%)	16 (12,2%)	25 (12,6%)
2	20 (30,3%)	31 (23,3%)	51 (25,6%)
3	13 (19,7%)	39 (29,3%)	52 (26,1%)
4	9 (13,6%)	21 (15,8%)	30 (15,1%)
≥ 5	15 (22,7%)	26 (19,5%)	41 (20,6%)
Durée du traitement par l'imatinib			
< 6 mois	4 (6,1%)	18 (13,5%)	22 (11,1%)
6 à < 18 mois	7 (10,6%)	26 (19,5%)	33 (16,6%)
≥ 18 mois	55 (83,3%)	89 (66,9%)	144 (72,4%)
Ligne de traitement			
3 ^{ème} ligne	39 (59,1%)	74 (55,6%)	113 (56,8%)
≥ 4 ^{ème} ligne	27 (40,9%)	59 (44,4%)	86 (43,2%)

Résultats sur le critère primaire (SSP)

A l'issue d'un suivi médian de 22,9 semaines dans le groupe régorafénib et de 7,0 semaines dans le groupe placebo, les 144 événements requis pour l'analyse primaire ont été atteints (81/133 (61%) dans le groupe régorafénib et 63/66 (95%) dans le groupe placebo).

La médiane de survie sans progression a été allongée dans le groupe régorafénib (147 jours soit 4,8 mois, IC_{95%} = [122 ;173]) par rapport au groupe placebo (28 jours soit 0,9 mois, IC_{95%} = [28 ;32]) soit un gain absolu de 119 jours ou 3,9 mois : HR= 0,27 ; IC_{95%} = [0,19;0,39] ; p<0,000001.

A titre informatif : dans des analyses exploratoires réalisées dans des sous-groupes prédéfinis l'efficacité en termes de SSP a été en faveur du groupe régorafénib versus placebo dans le sous-groupe de patients traités en troisième ligne (n = 113), 162 jours versus 28 jours (HR = 0,225 [0.137, 0.368]) ainsi que dans le sous-groupe de patients traités en quatrième ligne et plus (n = 86), 147 jours versus 28 jours sous placebo (HR = 0,311 [0.178, 0.541]).

Chez les patients précédemment traités par l'imatinib pendant moins de 6 mois, la SSP du groupe régorafénib a été de 56 jours versus 46 jours pour le groupe placebo (HR = 0,546 [0.173, 1.725]). Chez les patients traités par l'imatinib durant 6 à 18 mois, la SSP dans le groupe régorafénib a été de 165 jours versus 28 jours dans le groupe placebo (HR = 0,192 [0.067 ; 0.547]). Chez les patients traités par l'imatinib pendant plus de 18 mois, la SSP dans le groupe régorafénib a été de 167 jours versus 28 jours dans le groupe placebo (HR = 0,236 [0.154 ; 0.363]).

Résultats sur les critères secondaires

Survie globale

La médiane de survie globale n'a pas pu être estimée à la date d'analyse de la survie sans progression, le nombre de décès nécessaire à l'analyse finale de la survie globale n'ayant pas été atteint ; les cross-over autorisés en cas de progression dans l'étude ne permettent pas de comparer de manière robuste la différence en termes de survie globale entre les deux groupes de traitement : 85% des patients du groupe placebo ont changé de traitement et ont été traités par régorafénib suite à la première progression de la maladie. A la date de censure, 29 (22%) événements étaient survenus dans le groupe régorafénib versus 17 (26%) dans le groupe placebo (HR = 0,77, p = 0,199).

Temps jusqu'à progression

A la date d'analyse du critère principal, la maladie a été considérée comme en progression chez 57,1% des patients du groupe régorafénib (76/133) versus 93,9% (62/66) dans le groupe placebo. Le délai médian jusqu'à progression a été de 165 jours, IC_{95%} = [125 ;174], sous régorafénib

versus 28 jours, $IC_{95\%} = [28 ; 34]$, sous placebo, soit une différence de 137 jours ($HR = 0,25$, $IC_{95\%} = 0,17 ; 0,36$), $p < 0,000001$).

Taux de réponse tumorale et taux de contrôle de la maladie

Aucune réponse complète (RC) n'a été obtenue, quel que soit le groupe de traitement. Il n'y a pas eu de différence en termes de taux de réponses tumorales (RC + RP) entre les deux groupes de traitement : 4,5% (régorafénib) versus 1,5% (placebo), $p = 0,142$.

Le taux de contrôle de la maladie (RC+RP+SM) a été de 52,6% dans le groupe régorafénib (70 patients) versus 9,1% dans le groupe placebo (6 patients), soit une différence de -43,6%, $IC_{95\%} = [-54,7 ; -32,5]$, $p < 0,000001$.

Résultats sur les principaux critères exploratoires

Qualité de vie évaluée par le patient

L'EORTC QLQ-C30 a été complété par 183 (92%) patients à l'inclusion, par 168 (84%) patients au deuxième cycle, et par 128 (64%) patients au troisième cycle. Le questionnaire EQ-5D a été complété par 188 (94%) patients à l'inclusion, 163 (82%) patients au 2^{ème} cycle, et par 128 (64%) patients au 3^{ème} cycle.

De manière générale, les variations moyennes des scores par rapport à l'inclusion ont montré une légère détérioration de la qualité de vie/des états de santé des patients sous traitement, du même ordre de grandeur dans les deux groupes (régorafénib et placebo). Ces variations ne sont pas cliniquement significatives (variations des scores EORTC ≤ 10 points, variations de l'index EQ-5D $\leq 0,07$ ou de l'EVA ≤ 7).

Analyse des biomarqueurs

Le statut mutationnel était disponible chez 96/199 (48%) patients. Parmi ceux-ci, 51 (53%) patients avaient une mutation sur l'exon 11 KIT, 15 (16%) patients avaient une mutation sur l'exon 9 KIT, et 8 (8%) patients n'avaient ni une mutation KIT, ni une mutation PDGFRA.

Il n'est pas possible de conclure de manière robuste en raison du caractère exploratoire de cette analyse, néanmoins les analyses en sous-groupes menées chez les patients avec une mutation KIT sur l'exon 11 ou sur l'exon 9, n'ont pas montré de différence d'effet du traitement selon la mutation. Les autres mutations n'ont pas fait l'objet d'analyses en sous-groupes.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude GRID

Les données de tolérance ont été analysées chez l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, dont les effectifs durant la période en double aveugle de l'étude, ont été les suivants :

- groupe régorafénib : $n = 132/198$
- groupe placebo : $n = 66/198$

Durant la période en double aveugle de l'étude GRID, 100% (132) des patients ont eu au moins un effet indésirable (EI) dans le groupe régorafénib versus 92,4% (61/66) des patients dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été les désordres gastro-intestinaux (75,3%), les troubles généraux et réactions au site d'administration (68,7%), et les réactions dermatologiques (58,6%).

Les EI les plus fréquemment observés sous régorafénib versus sous placebo ($\geq 10\%$ de différence) ont été :

- hypertension (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 buccale (40,9% versus 7,6%),

- alopecie (24,2% versus 1,5%),
- fièvre (22% versus 10,6%),
- nausées (20,5% versus 12,1%),
- rashes maculopapuleux (18,2% versus 3%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grade ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe régorafénib (76,5%) que dans le groupe placebo (36,4%).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 6,1% (8/132) dans le groupe régorafénib et de 7,6% (5/66) dans le groupe placebo.

Les modifications de doses (interruption, report, réduction) ont été plus fréquentes dans le groupe régorafénib (72%) que dans le groupe placebo (26%).

Des effets indésirables ayant entraîné le décès ont été rapportés chez 5,3% (7/132) des patients dans le groupe régorafénib et chez 4,5% (3/66) des patients dans le groupe placebo. Parmi ces décès, 3 ont été considérés comme liés au traitement (2 dans le groupe régorafénib, en conséquence d'un arrêt cardiaque et d'une insuffisance hépatique, et 1 dans le groupe placebo, en conséquence de l'état de fatigue du patient).

8.2.2 Données issues du dernier PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 27 mars 2014 au 26 septembre 2014. Au total 6 218 patients ont été traités par STIVARGA au cours des essais cliniques et 10 459 patients ont été traités par STIVARGA depuis sa commercialisation, il n'est pas apparu de nouveau signal de tolérance (un cas d'encéphalopathie a été évaluée comme potentiellement liée au traitement mais ce signal a ensuite été réfuté).

8.2.3 Plan de gestion des risques

STIVARGA fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen.

Les risques importants identifiés sont les suivants :

- lésions hépatiques sévères ;
- événement ischémique cardiaque ;
- hémorragie ;
- syndrome main-pied ;
- syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ;
- perforations et fistules gastro-intestinales ;
- syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse toxique épidermique.

Les risques importants potentiels sont les suivants :

- difficultés de cicatrisation ;
- maladie pulmonaire interstitielle ;
- fibrillation atriale ;
- toxicité sur la reproduction et le développement ;
- lésions rénales ;
- phototoxicité ;
- microangiopathie thrombotique.

8.2.4 Modifications de RCP

Des modifications de RCP sont survenues depuis la dernière évaluation de STIVARGA par la commission. Ces modifications concernent notamment les parties 4.2 « posologie et modes d'administration » et 4.8 « effets indésirables ». Le tableau face-face du RCP au 26 août 2013 et au 16 décembre 2014 est présenté en Annexe.

08.3 Données d'ATU

Du 20 décembre 2012 au 31 octobre 2013, 28 ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM, dont 27 dans les GIST et 1 dans le cancer colorectal. L'âge médian des patients était de 64 ans, (64% d'hommes). Le score ECOG était de 0 ou 1 chez 21 patients, il était de 2 chez 6 patients, et de 3 chez 1 patient. La localisation du cancer était le jéjunum ou l'iléon chez 15 patients, l'estomac chez 6 patients, le duodénum chez 2 patients et le rectum chez 2 patients.

Les traitements antérieurs ont été l'imatinib chez 26 patients, le sunitinib chez 25 patients, le pazopanib chez 8 patients et le sorafénib chez 6 patients.

Des données sur l'évaluation radiologique de la tumeur étaient disponibles pour 10 patients : 2 patients ont progressé, 6 ont eu une maladie dite stable, et 2 patients ont eu une réponse partielle. Le temps jusqu'à progression (temps de l'initiation du traitement par régorafénib jusqu'à la première observation d'une progression de la maladie) était disponible pour 5 patients ; la médiane de SSP a été de 4,4 mois, et la moyenne de 4,7 mois \pm 1,5 mois. La cause d'arrêt de traitement (information disponible pour 12 patients) a été la progression de la maladie pour 6 patients, le décès pour 2 patients, les EI pour 4 patients, et une « autre cause » pour 1 patient.

08.4 Résumé & discussion

L'étude GRID, étude de phase III, randomisée (ratio 2:1) en double aveugle, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du régorafénib par rapport au placebo, chez 199 patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques, intolérants ou dont la maladie a progressé sous traitement par l'imatinib et dont la maladie a progressé sous traitement 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, IC95%=[122 ;173]) par rapport au groupe placebo (28 jours soit 0,9 mois, IC95%=[28 ;32]) soit un gain absolu de 119 jours ou 3,9 mois : HR= 0,27 ; IC95% = [0,19;0,39] ; $p < 0,0001$.

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 dans cet essai ne permettent pas de quantifier précisément l'apport du régorafénib par rapport au placebo en termes de survie globale.
- L'ensemble des patients inclus présentait 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 statut ECOG supérieur à 1.

Les principaux événements indésirables survenus dans le groupe régorafénib par rapport au groupe placebo ont été : hypertension (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 buccale (40,9% versus 7,6%), alopecie (24,2% versus 1,5%), fièvre (22% versus 10,6%), nausées (20,5% versus 12,1%), rashes maculopapulaires (18,2% versus 3%).

Le pourcentage d'événements indésirables de grades ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe régorafénib (76,5%) que dans le groupe placebo (36,4%).

Enfin, les modifications de doses (interruption, report, réduction) ont été plus fréquentes dans le groupe régorafénib (72%) que dans le groupe placebo (26%).

Stratégie thérapeutique des GIST non résécables ou métastatiques

Toutes les décisions thérapeutiques concernant une GIST doivent faire l'objet d'une RCP. La majorité des recommandations émanent de l'avis d'experts. Un avis auprès d'un centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives⁹ est recommandé en particulier dans tous les cas atypiques ou de prise en charge délicate, ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai.

La prise en charge est basée 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 secondaires 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 trois effets secondaires 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 du régorafénib

En troisième ligne, d'après la mise à jour de juillet 2015 du Thésaurus National de Cancérologie Digestive et dans le cadre de son AMM, le régorafénib (STIVARGA) est le traitement standard en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. 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 importante. En revanche, le schéma de l'étude n'a pas permis d'évaluer l'efficacité du régorafénib en termes de survie globale et chez les patients ayant un score ECOG > 1.

Par ailleurs, d'autres molécules font actuellement l'objet d'études à ce stade de la maladie, dans lesquelles il est possible d'inclure les patients. Enfin, il existerait un bénéfice à traiter de nouveau ou à poursuivre le traitement par imatinib (ou un autre agent anti tyrosine-kinase) chez les patients ayant progressé sous traitement.

⁷ Thésaurus national de Cancérologie Digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Mise à jour du 25/07/2015.

⁸ ESMO Clinical Practice Guidelines. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

⁹ Réseau NETSARC : <https://netsarc.sarcomabcb.org>.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques sont des tumeurs graves qui engagent le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de troisième ligne des tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques.

▮ Intérêt de santé publique : Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent un poids faible pour la santé publique du fait de leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2018, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

L'intérêt d'une réponse à ce besoin est d'autant plus important qu'il n'existe actuellement aucun traitement disponible en troisième ligne.

Compte tenu de la population très restreinte des patients concernés (patients atteints d'une tumeur métastatique et/ou non résécable ayant progressé sous un traitement par imatinib et sunitinib), l'impact attendu en pratique sur la morbidité, à l'échelle populationnelle, ne peut être que faible.

Les résultats de l'étude clinique présentés permettent d'évaluer STIVARGA en termes de survie sans progression chez les patients ayant un score ECOG de 0 ou 1, mais ils ne sont pas suffisants pour présumer d'un impact sur la mortalité. De plus, STIVARGA n'a pas été étudié chez les patients dont le score ECOG est > 1.

Ainsi, STIVARGA n'est donc susceptible d'apporter qu'une réponse partielle 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 STIVARGA dans l'indication GIST.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STIVARGA 40 mg est important dans l'extension d'indication « traitement des patients adultes atteints de 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 ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements » et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 100%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de son efficacité, démontrée en termes de survie sans progression mais non évaluable en termes de survie globale, chez des patients ayant un score ECOG 0 ou 1, au prix d'une toxicité importante, et de l'absence d'alternative thérapeutique à ce stade de la maladie, STIVARGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans le traitement des patients adultes atteints de 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.

010.3 Population cible

La population cible de STIVARGA correspond aux patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques après échec ou intolérance de GLIVEC (imatinib) en 1^{ère} ligne et SUTENT (sunitinib) en 2^{ème} ligne.

Selon la revue de la littérature de Landi et al.¹⁰, l'incidence des GIST en France se situerait entre 600 et 800 cas par an.

D'après avis d'expert¹¹ et selon la modélisation de Justyna et al.¹², 20 % des GIST seraient non résécables et nécessiteraient un traitement par imatinib, et environ 5 % des patients ayant bénéficié d'une résection initialement rechuteraient et auraient également recours à un traitement par imatinib, soit entre 150 et 200 patients par an.

Selon cette même modélisation, 35 % des patients auraient recours au sunitinib après échec de l'imatinib, soit entre 50 et 70 patients par an.

Au total, la population cible de STIVARGA dans cette indication est estimée à 70 patients par an au maximum.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁰ Landi B, Bouché O., Guimbaud R. and al. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de taille limitée (inférieure à 5cm) : revue de la littérature et propositions pour la prise en charge. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34;2:120-33.

¹¹ Avis de la Commission de la transparence du 20 septembre 2006 relatif à l'inscription de la spécialité SUTENT.

¹² Justyna M, Starczewska A, Ruzafa J. Prevalence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) in the United Kingdom at different therapeutic lines: an epidemiologic model. *BMC Cancer* 2014;14:364

ANNEXE. TABLEAU FACE-FACE DES RCP EN 2013 ET EN 2014

RCP 26 août 2013	RCP 16 décembre 2014
<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>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 (voir rubrique 5.1).</p> <p>[...]</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Insuffisance hépatique Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique. Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et ceux présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et le régorafénib n'ayant pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces populations. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p>[...]</p> <p>Stivarga n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.</p> <p>Patients âgés Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes. Les informations disponibles chez les patients âgés de plus de</p>	<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.2 Indications thérapeutiques</p> <p>Stivarga est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 (voir rubrique 5.1). - de 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. <p>[...]</p> <p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Insuffisance hépatique Le régorafénib est principalement éliminé par voie hépatique. Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) et ceux présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les données disponibles étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ces patients. Une surveillance étroite de la tolérance globale est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p>[...]</p> <p>Stivarga n'ayant pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.</p> <p>Patients âgés Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée en termes d'exposition, de sécurité ou d'efficacité entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes. (voir également rubrique 5.2).</p>

75 ans sont limitées (voir également rubrique 5.2).

[...]

Différences ethniques

Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients des différents groupes ethniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir également rubrique 5.2). Les données disponibles dans la population Noire sont limitées.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Stivarga dans la population pédiatrique pour l'indication cancer colorectal métastatique.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib est un inhibiteur de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) (Cl₅₀ d'environ 40-70 nanomoles) et de la glycoprotéine P (Cl₅₀ d'environ 2 micromoles). L'administration concomitante de régorafénib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP, tels que le méthotrexate, ou des substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine.

[...]

[...]

Différences ethniques

Dans les études cliniques, aucune différence pertinente n'a été observée au niveau de l'exposition, de la sécurité ou de l'efficacité entre les patients des différents groupes ethniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique (voir également rubrique 5.2). Les données disponibles dans la population des patients noirs sont limitées.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Stivarga dans la population pédiatrique pour l'indication cancer colorectal métastatique.

La sécurité et l'efficacité du régorafénib chez les patients âgés de moins de 18 ans dans l'indication de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la glycoprotéine P

Les données *in vitro* indiquent que le régorafénib, ainsi que les métabolites M-2 et M-5 sont des inhibiteurs de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*) (Cl₅₀ d'environ 40 à 70 nanomoles [régorafénib], 390 nanomoles [métabolite M-2] et 150 nanomoles [métabolite M-5]) et de la glycoprotéine P (Cl₅₀ d'environ 2 micromoles [régorafénib] et de 1,5 micromoles [métabolite M-2]). L'administration concomitante de régorafénib peut augmenter les concentrations plasmatiques des substrats de la BCRP, tels que le méthotrexate, ou des substrats de la glycoprotéine P, tels que la digoxine.

[...]

Inhibiteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP / Inducteurs de la glycoprotéine P et

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

[...]

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Stivarga est basé sur les données issues de plus de 1 400 patients atteints de cancer (tous types de cancers) dans les essais cliniques, dont 621 atteints de CCR métastatique parmi lesquels 500 ont été traités dans un essai de phase III contrôlé versus placebo.

Les effets indésirables **les plus graves** observés chez les patients traités par Stivarga sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies et les perforations gastro-intestinales.

Les effets indésirables observés **le plus fréquemment** ($\geq 30\%$) chez les patients traités par Stivarga sont l'asthénie/la fatigue, la diminution de l'appétit et de l'alimentation, le syndrome main-pied, la diarrhée, la perte de poids, les infections, l'hypertension et la dysphonie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga sont listés dans le tableau 3. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et la terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquents ($> 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; et rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les

de la BCRP

Les études *in vitro* indiquent que les métabolites M-2 et M-5 sont des substrats de la glycoprotéine P et de la BCRP. Les inhibiteurs et les inducteurs de la BCRP et de la glycoprotéine P peuvent altérer l'exposition aux métabolites M-2 et M-5. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

[...]

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

[...]

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Stivarga est basé sur les données issues de plus de 1 200 patients traités dans les essais cliniques, incluant les données d'études de phase III contrôlées versus placebo portant sur 500 patients atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique et 132 patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Les effets indésirables **les plus graves** observés chez les patients traités par Stivarga sont les atteintes hépatiques sévères, les hémorragies et les perforations gastro-intestinales.

Les effets indésirables observés **le plus fréquemment** ($\geq 30\%$) chez les patients traités par Stivarga sont l'asthénie/la fatigue, le syndrome main-pied, la diarrhée, la diminution de l'appétit et de l'alimentation-l'hypertension, la dysphonie et les infections.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Stivarga sont listés dans le tableau 3. Ils sont présentés par classe de systèmes d'organes et la terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque réaction et ses synonymes, ainsi que les affections liées.

Les effets indésirables sont regroupés par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis sur la base de la convention suivante : très fréquents ($\geq 1/10$) ; fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; et rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients

patients traités par Stivarga

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Infections et infestations	Infection			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Kérato-acanthome/Carci-nome épidermoïde cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie	Leucopénie		
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit et de l'alimentation	Hypokaliémie Hypophosphatémie Hypocalcémie Hyponatrémie Hypomagnésémie Hyperuricémie		
Affections du système nerveux	Céphalées	Tremblements		Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde Ischémie	

traités par Stivarga

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Rares
Infections et infestations	Infection			
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Kérato-acanthome/Carci-nome épidermoïde cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie Anémie	Leucopénie		
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilité	
Affections endocriniennes		Hypothyroïdie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit et de l'alimentation	Hypokaliémie Hypophosphatémie Hypocalcémie Hyponatrémie Hypomagnésémie Hyperuricémie		
Affections du système nerveux	Céphalées	Tremblements		Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
Affections			Infarctus du	

			myocardique		cardiaques			myocarde Ischémie myocardique	
Affections vasculaires	Hémorragie* Hypertension		Crise hypertensive		Affections vasculaires	Hémorragie* Hypertension		Crise hypertensive	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie				Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite	Dysgueusie Bouche sèche Reflux gastro-œsophagien Gastro-entérite	Perforation gastro-intestinale* Fistule gastro-intestinale		Affections gastro-intestinales	Diarrhée Stomatite Vomissements Nausées	Dysgueusie Bouche sèche Reflux gastro-œsophagien Gastro-entérite	Perforation gastro-intestinale* Fistule gastro-intestinale	
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Élévation des transaminases	Atteinte hépatique sévère*#		Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie	Élévation des transaminases	Atteinte hépatique sévère*#	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome main-pied** Éruption cutanée	Sècheresse cutanée Alopécie Trouble unguéal Éruption cutanée exfoliative	Érythème polymorphe	Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome main-pied** Éruption cutanée Alopécie	Sècheresse cutanée Éruption cutanée exfoliative	Troubles unguéaux Érythème polymorphe	Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Raideur musculo-squelettique			Affections musculo-squelettiques et systémiques		Raideur musculo-squelettique		
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie			Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie/fatigue Douleur Fièvre Inflammation des muqueuses				Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie/fatigue Douleur Fièvre Inflammation des muqueuses			
Investigations	Perte de poids	Élévation de			Investigations	Perte de	Élévation de		

		l'amylase et de la lipase Anomalies de l'INR (Rapport normalisé international)		
--	--	--	--	--

- * Des cas avec issue fatale ont été rapportés
- ** Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA
- # Selon les critères du groupe de travail international DILI (*drug-induced liver injury*) définissant une lésion hépatique d'origine médicamenteuse

Description de certains effets indésirables

Des atteintes hépatiques sévères d'origine médicamenteuse (DILI) avec issue fatale sont survenues chez 3 patients sur plus de 4400 patients traités par Stivarga dans l'ensemble des essais cliniques (0,3%). Deux de ces patients présentaient des métastases hépatiques. Chez ces patients, le dysfonctionnement hépatique est apparu dans les 2 premiers mois de traitement et était caractérisé par un schéma lésionnel hépatocellulaire avec une élévation des transaminases > 20 x LSN, suivie d'une augmentation de la bilirubine. Les biopsies hépatiques, chez 2 patients, ont révélé une nécrose hépatocellulaire avec infiltration cellulaire inflammatoire.

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique, l'incidence globale des hémorragies a été de 21,4% chez les patients traités par Stivarga et 7,5% chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements hémorragiques survenus chez les patients traités par Stivarga ont été, dans la plupart des cas, de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 49,2%), plus particulièrement des épistaxis (8,8%). Les événements fatals survenus chez les patients traités par Stivarga ont été peu fréquents (0,8%), et ont affecté les voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires.

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique, les infections ont été plus fréquentes chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (tous grades confondus : 30,8% contre 17,0%). Les infections survenues chez les patients traités par Stivarga ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 22,0%) ; il s'agissait notamment d'infections urinaires (7,2%) ainsi que d'infections cutanéomuqueuses et d'infections fongiques systémiques (6,6%). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement s'agissant des évolutions fatales associées aux infections (0,6% dans le groupe Stivarga vs. 0,8% dans le groupe placebo).

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique, l'incidence globale des syndromes main-pied a été de 45,2% chez

	poids	l'amylase et de la lipase Anomalies de l'INR (Rapport normalisé international)		
--	-------	--	--	--

- * Des cas avec issue fatale ont été rapportés
- ** Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire selon la terminologie MedDRA
- # Selon les critères du groupe de travail international DILI (*drug-induced liver injury*) définissant une lésion hépatique d'origine médicamenteuse

Description de certains effets indésirables

Des atteintes hépatiques sévères d'origine médicamenteuse (DILI) avec issue fatale sont survenues chez 3 patients sur plus de 1200 patients traités par Stivarga dans l'ensemble des essais cliniques (0,25%). Deux de ces patients présentaient des métastases hépatiques. Chez ces patients, le dysfonctionnement hépatique est apparu dans les 2 premiers mois de traitement et était caractérisé par un schéma lésionnel hépatocellulaire avec une élévation des transaminases > 20 x LSN, suivie d'une augmentation de la bilirubine. Les biopsies hépatiques, chez 2 patients, ont révélé une nécrose hépatocellulaire avec infiltration cellulaire inflammatoire.

Dans les deux essais de phase III contrôlés versus placebo, l'incidence globale des hémorragies/événements hémorragiques a été de 19,3% chez les patients traités par Stivarga. Les événements hémorragiques survenus chez les patients traités par Stivarga ont été, dans la plupart des cas, de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 16,9%), plus particulièrement des épistaxis (7,6%). Les événements fatals survenus chez les patients traités par Stivarga ont été peu fréquents (0,6%), et ont affecté les voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires.

Dans les deux essais de phase III contrôlés versus placebo, les infections ont été plus fréquentes chez les patients traités par Stivarga que chez les patients ayant reçu le placebo (tous grades confondus : 31,0% contre 14,4%). Les infections survenues chez les patients traités par Stivarga ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 22,9%) ; il s'agissait notamment d'infections urinaires (6,8%), de rhinopharyngites (4,2%), ainsi que d'infections cutanéomuqueuses et d'infections fongiques systémiques (2,4%). Aucune différence n'a été observée entre les groupes de traitement s'agissant des évolutions fatales associées aux infections (0,6% dans le groupe Stivarga vs. 0,6% dans le groupe placebo).

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo sur le CCR métastatique, l'incidence globale du syndrome main-pied a été de 45,2% chez les patients traités par Stivarga par

les patients traités par Stivarga par rapport à 7,1 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les syndromes main-pied ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 28,6 %) et sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement par Stivarga.

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo sur le CCR métastatique, l'incidence globale de l'hypertension a été de 30,4 % chez les patients traités par Stivarga ~~et de~~ 7,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les cas d'hypertension observés chez les patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 22,8 %). L'incidence de l'hypertension de grade 3 a été de 7,6 %.

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique, l'incidence globale des protéinuries apparues sous traitement a été de 7,4 % chez les patients traités par Stivarga contre 2,4 % chez les patients ayant reçu le placebo. Parmi ces événements, 40,5 % dans le groupe Stivarga et 66,7 % dans le groupe placebo ont été rapportés comme « non guéris/non résolu ».

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques apparues sous traitement lors de l'essai de phase III contrôlé versus placebo ~~mené chez des patients atteints de CCR métastatique~~ sont présentées dans le tableau 4 (voir également rubrique 4.4).

rapport à 7,1 % chez les patients ayant reçu le placebo. **Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo sur le GIST, l'incidence globale du syndrome main-pied a été de 66,7 % chez les patients traités par Stivarga contre 15,2 % chez les patients ayant reçu le placebo.** Dans les deux essais, les cas de syndrome main-pied observés chez des patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 28,6 % pour le CCR **et 44,7 % pour le GIST**). **Les incidences du syndrome main-pied de grade 3 ont été de 16,6 % (CCR) et de 22,0 % (GIST).** Dans les deux essais, l'incidence globale du syndrome main-pied (78,4% pour le CCR et 88,2% pour le GIST) a été plus élevée chez les patients asiatiques traités par Stivarga que pour les autres ethnies. **Les incidences du syndrome main-pied de grade 3 ont été de 28,4% (CCR) et de 23,5% (GIST) chez les patients asiatiques.**

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo sur le CCR métastatique, l'incidence globale de l'hypertension a été de 30,4 % chez les patients traités par Stivarga contre 7,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. **Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo sur les GIST, l'incidence globale de l'hypertension a été de 59,1 % chez les patients traités par Stivarga contre 27,3 % chez les patients ayant reçu le placebo.** Dans les deux essais, les cas d'hypertension observés chez les patients traités par Stivarga sont apparus majoritairement au cours du premier cycle de traitement et ont été pour la plupart de sévérité légère à modérée (grades 1 et 2 : 22,8 % **pour le CCR et 31,1 % pour les GIST**). L'incidence de l'hypertension de grade 3 a été de 7,6 % (CCR) **et de 27,3 % (GIST)**. **Un cas d'hypertension de grade 4 a été signalé dans l'essai mené sur les GIST.**

Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique, l'incidence globale des protéinuries apparues sous traitement a été de 7,4 % chez les patients traités par Stivarga contre 2,4 % chez les patients ayant reçu le placebo. Parmi ces événements, 40,5 % dans le groupe Stivarga et 66,7 % dans le groupe placebo ont été rapportés comme « non guéris/non résolu ». **Dans l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené sur les GIST, l'incidence globale des protéinuries a été de 6,8 % chez les patients traités par Stivarga contre 1,5 % chez les patients ayant reçu le placebo.**

Dans l'ensemble des essais cliniques, les troubles cardiaques (tous grades confondus) ont été reportés plus fréquemment (20,5 % vs. 10,4 %) chez les patients traités par Stivarga âgés de 75 ans ou plus (N = 78) que chez les patients traités par Stivarga âgés de moins de 75 ans (N = 995).

Anomalies biologiques

Les anomalies biologiques apparues sous traitement lors des essais de phase III contrôlés versus placebo sont présentées dans le tableau 4 **et le tableau 5** (voir également rubrique 4.4).

Tableau 4 : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique

Paramètre biologique (en % des échantillons analysés)	Stivarga plus MSS [§] (N = 500)			Placebo plus MSS [§] (N = 253)		
	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Diminution du taux d'hémoglobine	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Diminution du taux de plaquette	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Diminution du taux de neutrophiles	2,8	0,6	0	0	0	0
Diminution du taux de lymphocyte	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution du taux de calcium	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Diminution du taux de potassium	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Diminution du taux de phosphate	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Affections hépatobiliaires						
Élévation du taux de bilirubine	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Élévation des ASAT	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Élévation des ALAT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Affections du rein et des voies urinaires						

Tableau 4 : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo mené chez des patients atteints de CCR métastatique (CORRECT)

Paramètre biologique (en % des échantillons analysés)	Stivarga plus MSS [§] (N = 500)			Placebo plus MSS [§] (N = 253)		
	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Diminution du taux d'hémoglobine	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Diminution du taux de plaquette	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Diminution du taux de neutrophiles	2,8	0,6	0	0	0	0
Diminution du taux de lymphocyte	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution du taux de calcium	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Diminution du taux de potassium	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Diminution du taux de phosphate	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Affections hépatobiliaires						
Élévation du taux de bilirubine	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Élévation des ASAT	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Élévation des ALAT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Affections du rein et des voies urinaires						

Protéinurie	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0	Protéinurie	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
Investigations							Investigations						
Élévation de l'INR**	23,7	4,2	-#	16,6	1,6	-#	Élévation de l'INR**	23,7	4,2	-#	16,6	1,6	-#
Élévation de la lipase	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6	Élévation de la lipase	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Élévation de l'amylase	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4	Élévation de l'amylase	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

[...]

[...]

Tableau 5 : Anomalies biologiques apparues sous traitement au cours de l'essai de phase III contrôlé versus placebo (phase en double aveugle) mené chez des patients atteints de GIST (GRID)

Paramètre biologique (en % des échantillons analysés)	Stivarga plus MSS (N = 132)			Placebo plus MSS (N = 66)		
	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*	Tous grades*	Grade 3*	Grade 4*
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Diminution du taux d'hémoglobine	75,0	3,0	0	72,7	1,5	0
Diminution du taux de plaquette	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Diminution du taux de neutrophile	15,9	2,3	0	12,1	3,0	0
Diminution du taux de lymphocyte	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution du taux de calcium	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Diminution du taux de potassium	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Diminution du taux de phosphate	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0

Affections hépatobiliaires						
Élévation du taux de bilirubine	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
Élévation des ASAT	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
Élévation des ALAT	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
Affections du rein et des voies urinaires						
Protéinurie	38,5	1,5	-	39,0	1,7	-
Investigations						
Élévation de l'INR**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Élévation de la lipase	14,4	0	0,8	4,6	0	0

* Échelle de classification clinique internationale (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]), Version 4.0

** Rapport normalisé international (*International Normalized Ratio*)

- Pas de grade 4 indiqué dans l'échelle CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), Version 4.0

Globalement, le dosage de la thyroestimuline (TSH) a fait apparaître des valeurs post-début d'étude > LSN chez 23,1% des patients sous régorafénib et 13,3% des patients sous placebo. Des taux de TSH post-début d'étude > 4 fois la LSN ont été rapportés chez 4,0% des patients sous régorafénib et chez aucun des patients sous placebo. Un taux de tri-iodothyronine libre (T3L) post-début d'étude < LIN (limite inférieure de la normale) a été rapporté chez 20,8% des patients sous régorafénib et 15,7% des patients sous placebo. Un taux de thyroxine libre (T4L) post-début d'étude < LIN a été rapporté chez 8,5% des patients sous régorafénib et 7,2% des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration — voir Annexe V.

[...]

Dans les deux essais de phase III contrôlés versus placebo, le dosage de la thyroestimuline (TSH) a fait apparaître des valeurs post-début d'étude > LSN chez 26,1% des patients traités par Stivarga et chez 15,1% des patients ayant reçu le placebo. Des taux de TSH post-début d'étude > 4 fois la LSN ont été rapportés chez 6,9% des patients traités par Stivarga et chez 0,7% des patients ayant reçu le placebo. Un taux de tri-iodothyronine libre (T3L) post-début d'étude < LIN (limite inférieure de la normale) a été rapporté chez 25,6% des patients traités par Stivarga et chez 20,9% des patients ayant reçu le placebo. Un taux de thyroxine libre (T4L) post-début d'étude < LIN a été rapporté chez 8,0% des patients traités par Stivarga et chez 6,6% des patients ayant reçu le placebo. **Environ 7% des patients traités par Stivarga ont développé une hypothyroïdie nécessitant un traitement hormonal substitutif.**

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: www.ansm.sante.fr.

[...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine kinase ;
Code ATC : L01XE21

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). Dans les études précliniques, le régorafénib a fait preuve d'une activité anti-tumorale importante sur un large spectre de modèles tumoraux, notamment des modèles de tumeur colorectale, activité due à ses effets à la fois anti-angiogéniques et antiprolifératifs. En outre, le régorafénib a présenté des effets anti-métastatiques *in vivo*. Les principaux métabolites humains (M-2 et M-5) ont fait preuve d'une efficacité similaire à celle du régorafénib chez les modèles *in vitro* aussi bien qu'*in vivo*.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (CORRECT), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant présenté une progression de la maladie après l'échec de traitements standards.

[...]

L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une survie significativement plus longue par comparaison avec le placebo plus MSS, avec un hazard ratio de 0,774 ($p = 0,005178$ pour le test du log-rank stratifié) et une SG médiane de 6,4 mois vs. 5,0 mois [IC à 95 % : 0,636-0,942] (voir le tableau 5 et la figure 1). La SSP a été significativement plus longue chez les patients traités par Stivarga plus MSS (hazard ratio: 0,494 ; $p < 0,000001$; voir le tableau 5). Le taux de réponse (réponse complète ou réponse partielle) a été respectivement de 1 % et 0,4 % chez les patients ayant reçu Stivarga et le placebo. Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète ou partielle ou maladie stable) a été significativement plus élevé chez les patients traités par Stivarga (41,0 % vs. 14,9 % , $p < 0,000001$).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéine kinase ;
Code ATC : L01XE21

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

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'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) et le micro-environnement tumoral (PDGFR, FGFR). **En particulier, le régorafénib inhibe la protéine KIT mutée, un facteur oncogène majeur dans les tumeurs stromales gastro-intestinales, et bloque ainsi la prolifération des cellules tumorales.** Dans les études précliniques, le régorafénib a fait preuve d'une activité anti-tumorale importante sur un large spectre de modèles tumoraux, notamment des modèles de tumeur colorectale **et de tumeurs stromales gastro-intestinales**, activité due à ses effets anti-angiogéniques et antiprolifératifs. En outre, le régorafénib a présenté des effets anti-métastatiques *in vivo*. Les principaux métabolites humains (M-2 et M-5) ont fait preuve d'une efficacité similaire à celle du régorafénib chez les modèles *in vitro* et *in vivo*.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer colorectal (CCR) métastatique

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (CORRECT), chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant présenté une progression de la maladie après l'échec de traitements standards.

[...]

L'ajout de Stivarga aux MSS a été associé à une survie significativement plus longue par comparaison avec le placebo plus MSS, avec un hazard ratio de 0,774 ($p = 0,005178$ pour le test du log-rank stratifié) et une SG médiane de 6,4 mois vs. 5,0 mois [IC à 95 % : 0,636-0,942] (voir le tableau 6 et la figure 1). La SSP a été significativement plus longue chez les patients traités par Stivarga plus MSS (hazard ratio: 0,494 ; $p < 0,000001$; voir le tableau 6). Le taux de réponse (réponse complète ou réponse partielle) a été respectivement de 1 % et 0,4 % chez les patients ayant reçu Stivarga et le placebo. Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète ou partielle ou maladie stable) a été significativement plus élevé chez les patients traités par Stivarga (41,0 % vs. 14,9 % , $p < 0,000001$).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude CORRECT

Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS (N = 505)	Placebo plus MSS (N = 255)
Survie globale médiane	0,774 (0,636 ; 0,942)	0,005178	6,4 mois (5,9 ; 7,3)	5,0 mois (4,4 ; 5,8)
Survie sans progression médiane**	0,494 (0,419 ; 0,582)	< 0,000001	1,9 mois (1,9 ; 2,1)	1,7 mois (1,7 ; 1,7)

* Un Hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga

** d'après l'évaluation de la réponse tumorale par l'investigateur

[...]

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude CORRECT

Paramètre d'efficacité	Hazard ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS (N = 505)	Placebo plus MSS (N = 255)
Survie globale médiane	0,774 (0,636 ; 0,942)	0,005178	6,4 mois (5,9 ; 7,3)	5,0 mois (4,4 ; 5,8)
Survie sans progression médiane**	0,494 (0,419 ; 0,582)	< 0,000001	1,9 mois (1,9 ; 2,1)	1,7 mois (1,7 ; 1,7)

* Un Hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga

** d'après l'évaluation de la réponse tumorale par l'investigateur

[...]

Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)

L'efficacité et la sécurité cliniques de Stivarga ont été évaluées dans une étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) précédemment traités par 2 inhibiteurs de tyrosine kinases (imatinib et sunitinib).

L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité, la survie sans progression (SSP), a été réalisée au bout de 144 événements de SSP (évaluation centralisée en aveugle). Les critères d'évaluation secondaires comprenant le délai avant progression (DAP) et la survie globale (SG) (analyse intermédiaire) ont également été évalués.

Au total, 199 patients atteints de GIST ont été randomisés selon un ratio de 2/1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale une fois par jour, associés aux meilleurs soins de support (MSS ; N = 133), soit le placebo correspondant associé aux MSS (N = 66), pendant 3 semaines suivies d'une semaine de pause sans traitement. La dose quotidienne moyenne de régorafénib reçue a été de 140 mg.

Les patients ont poursuivi le traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients recevant le placebo qui ont présenté une progression de la maladie ont eu la possibilité de recevoir un traitement en ouvert par le régorafénib (possibilité de cross-over). Les patients recevant le régorafénib qui ont présenté une progression de la maladie et chez lesquels

l'investigateur jugeait que le traitement par régorafénib apportait un bénéfice clinique ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par régorafénib en ouvert.

Parmi les 199 patients randomisés, l'âge médian était de 58 ans, 64 % étaient de sexe masculin, 68 % étaient caucasiens et tous les patients présentaient en début d'étude un Indice de Performance (IP) ECOG de 0 ou 1. Le délai médian global entre la progression ou la rechute la plus récente et la randomisation était de 6 semaines.

Le régorafénib associé aux MSS a été associé à une SSP significativement plus longue par comparaison au placebo associé aux MSS, avec un hazard ratio de 0,268 (IC à 95 % : 0,185 ; 0,388) et une SSP médiane de 4,8 mois versus 0,9 mois ($p < 0,000001$). Le risque relatif de progression de la maladie ou de décès a été réduit d'environ 73,2 % chez les patients traités par le régorafénib par comparaison aux patients ayant reçu le placebo (voir tableau 7, figure 2). L'augmentation de la SSP a été observée indépendamment de l'âge, du sexe, de la région géographique, des traitements antérieurs, et de l'IP ECOG.

Le DAP a été significativement plus long chez les patients ayant reçu le régorafénib associé aux MSS que chez les patients ayant reçu le placebo associé aux MSS, avec un hazard ratio de 0,248 (IC à 95 % : 0,170 ; 0,364] et un DAP médian de 5,4 mois versus 0,9 mois ($p < 0,000001$) (voir tableau 7).

Le hazard ratio (HR) pour la SG était de 0,772 (IC à 95 %, 0,423 ; 1,408 ; $p = 0,199$; la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes) ; 85 % des patients initialement randomisés sous placebo ont reçu le traitement post-progression par régorafénib (voir tableau 7, figure 3).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude GRID

Paramètre d'efficacité	Hazard Ratio* (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatérale)	Médiane (IC à 95 %)	
			Stivarga plus MSS (N = 133)	Placebo plus MSS (N = 66)
Survie sans progression médiane	0,268 (0,185 ; 0,388)	< 0,000001	4,8 mois (4,0 ; 5,7)	0,9 mois (0,9 ; 1,1)
Délai avant progression médian	0,248 (0,170 ; 0,364)	< 0,000001	5,4 mois (4,1 ; 5,7)	0,9 mois (0,9 ; 1,1)

Survie globale médiane	0,772 (0,423 ; 1,408)	0,199	NA**	NA**
------------------------	--------------------------	-------	------	------

* Un hazard ratio < 1 est en faveur de Stivarga

** NA : non atteint

Figure 2 : Survie sans progression (courbes de Kaplan-Meier)

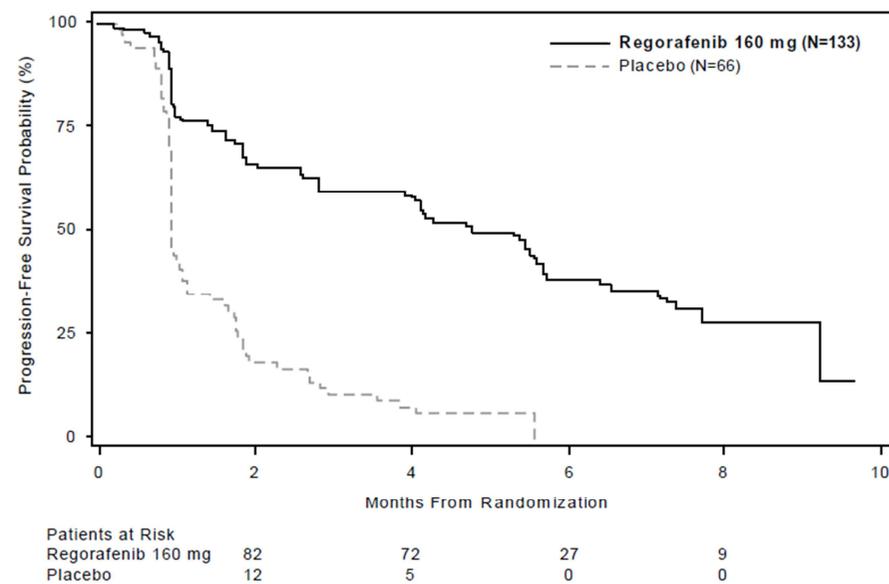
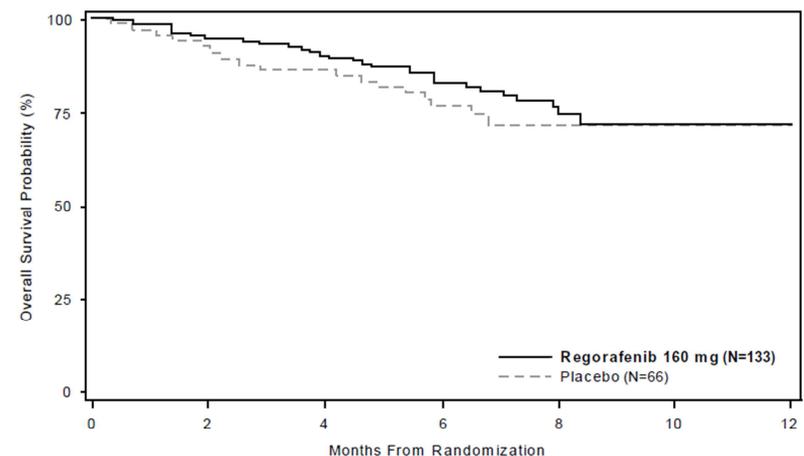


Figure 3 : Survie globale (courbes de Kaplan-Meier)



Patients at Risk	0	2	4	6	8	10	12
Regorafenib 160 mg	126	119	94	39	10	1	
Placebo	61	57	41	16	3	1	

Par ailleurs, 56 patients ayant reçu le placebo associé aux MSS ont reçu le régorafénib en ouvert à la suite du cross-over après progression de la maladie, et au total, 41 patients traités par le régorafénib associé aux MSS ont poursuivi le traitement par le régorafénib après progression de la maladie. La SSP secondaire médiane (telle que mesurée d'après l'évaluation de l'investigateur) a été respectivement de 5,0 et de 4,5 mois.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'adénocarcinome du côlon et du rectum (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de l'adénocarcinome du côlon et du rectum (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Stivarga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des tumeurs malignes solides (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Après administration répétée chez des souris, des rats et des chiens, des effets indésirables ont été observés au niveau de nombreux organes, principalement les reins, le foie, le tube digestif, la glande thyroïde, le système lympho/hématopoïétique, le système endocrinien, le système reproducteur et la peau. Une légère augmentation de l'incidence des épaissements des valves auriculo-ventriculaires du cœur a été observée dans l'étude de toxicologie en administration répétée sur 26 semaines chez le rat. Ceci pourrait être dû à l'accélération d'un processus physiologique lié à l'âge. Ces effets sont survenus à des expositions systémiques comprises dans l'intervalle des expositions attendues chez l'être humain ou inférieures (d'après la comparaison de l'ASC).

Des altérations des dents et des os ont été observées chez les rats jeunes et en cours de croissance, indiquant un risque potentiel pour les enfants et les adolescents.

[...]

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

[...]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Après administration répétée chez des souris, des rats et des chiens, des effets indésirables ont été observés au niveau de nombreux organes, principalement les reins, le foie, le tube digestif, la glande thyroïde, le système lympho/hématopoïétique, le système endocrinien, le système reproducteur et la peau. Une légère augmentation de l'incidence des épaissements des valves auriculo-ventriculaires du cœur a été observée dans l'étude de toxicologie en administration répétée sur 26 semaines chez le rat. Ceci pourrait être dû à l'accélération d'un processus physiologique lié à l'âge. Ces effets sont survenus à des expositions systémiques comprises dans l'intervalle des expositions attendues chez l'être humain ou inférieures (d'après la comparaison de l'ASC).

Les altérations des dents et des os **et les effets indésirables sur le système reproducteur** ont été plus marqués chez les animaux jeunes et en cours de croissance, ainsi que chez les rats **juvéniles**, indiquant un risque potentiel pour les enfants et les adolescents.

[...]

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

[...]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

16 décembre 2014