



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 mai 2007

SUTENT 12,5 mg, gélule

Flacon de 30 (CIP: 376 265-0)

SUTENT 25 mg, gélule

Flacon de 30 (CIP: 376 266-7)

SUTENT 50 mg, gélule

Flacon de 30 (CIP: 376 267-3)

Laboratoire PFIZER

sunitinib

Code ATC : L01XE04

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 19 juillet 2006

Rectificatif d'AMM (nouveau libellé d'indication) : 11 janvier 2007

Conditions actuelles de prise en charge : Inscrit Sécurité sociale et Collectivités

Motif de la demande : modification du libellé d'indication dans le traitement du cancer du rein

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

sunitinib

1.2 Originalité

Le sunitinib est un inhibiteur oral multi-kinases présentant un double mécanisme d'action : un effet antitumoral direct bloquant la prolifération cellulaire et un effet antitumoral associé à une action anti-angiogénèse.

1.3 Indications

- **Indications déjà évaluées par la Commission (cf avis du 20 septembre 2006) :**

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) :

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Cancer du rein métastatique (MRCC) :

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

- **Nouveau libellé d'indication dans le cancer du rein métastatique (MRCC) :**

SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC).

- **Posologie**

La dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne doit pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT administrée peut être augmentée par paliers de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour) sous étroite surveillance de la tolérance.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole doit être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT peut être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour, sous étroite surveillance de la tolérance.

Le choix d'un autre traitement concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Utilisation chez l'enfant : La tolérance et l'efficacité de SUTENT n'ont pas été établies chez l'enfant.

SUTENT ne doit pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à la mise à disposition de données supplémentaires.

Utilisation chez le sujet âgé : Environ 34 % des sujets ayant participé aux études cliniques de SUTENT étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A et B de Child-Pugh). SUTENT n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C de Child-Pugh.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

SUTENT peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant.

MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC 2007

L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de protéines kinases
L01XE04	sunitinib

Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Le sunitinib est le seul inhibiteur de tyrosine kinase à être indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques en 1^{ère} ligne de traitement.

Médicaments à même visée thérapeutique

- ROFERON-A (interféron alpha-2a) indiqué dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé
- PROLEUKIN (interleukine-2) indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique

ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats d'une étude¹ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sunitinib (SUTENT) versus l'interféron alpha en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du rein métastatique.

Méthodologie

Etude de phase III, comparative, randomisée, ouverte ayant inclus 750 patients non pré traités pour leur maladie métastatique (375 dans le groupe SUTENT, 375 dans le groupe interféron alpha).

Critère principal de jugement

La médiane de survie sans progression, définie comme le temps depuis la randomisation jusqu'à progression tumorale ou survenue d'un décès de toute cause.

L'analyse de ce critère a été réalisée en aveugle par un comité indépendant.

L'analyse statistique prévoyait la survenue de 471 événements (progression tumorale ou décès) pour détecter une augmentation de 4,7 à 6,2 mois de la survie sans progression sous SUTENT par rapport à l'interféron alpha avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%. L'étude devait inclure 690 patients.

Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole :

- une 1^{ère} lors de la survenue de 147 événements
- une 2^{ème} lors de la survenue de 354 événements

Le contrôle de l'inflation du risque alpha compte tenu de la répétition des tests statistiques a été réalisé.

Critères secondaires de jugement

- le taux de réponse objective défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle au traitement.

Une réponse partielle au traitement correspond à une diminution d'au moins 30% du plus grand diamètre de la lésion notée par imagerie.

- la durée médiane de réponse
- le temps médian jusqu'à progression tumorale
- la survie globale
- la qualité de vie analysée selon 3 questionnaires : FACT-G², FKSI³ et EQ5-D⁴

¹ Motzer et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2007 ; 356 : 115-24

² Le FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General) est une échelle d'évaluation de l'impact des pathologies cancéreuses sur la qualité de vie. Elle est composée de 27 items (Score max total = 108) et de 4 dimensions (Bien-être physique (PWB) (score max = 28), Bien-être social (SWB) (score max = 28) , Bien-être émotionnel (EWB) (score max = 24) et bien-être fonctionnel (FWB) (score max = 28)

³ Le FKSI (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index) est une échelle d'évaluation des symptômes liés aux cancers du rein et à ses traitements composée de 15 items (Score max = 60). La dimension FKSI-DRS du FKSI composée de 9 items (Score max = 36) évalue plus spécifiquement l'impact du traitement sur les symptômes liés à la maladie

⁴ l'EQ-5D (Index et EVA) est une échelle d'évaluation de la qualité de vie générique composée de 5 items.

Schéma d'administration

Les patients ont reçu :

- soit SUTENT à la posologie de 50 mg par jour (avec un schéma 4/2 : une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines).
- soit de l'interféron alpha par voie sous cutanée à la posologie de :
 - 3 MUI 3 fois par semaine la 1^{ère} semaine
 - 6 MUI 3 fois par semaine la 2^{ème} semaine
 - 9 MUI 3 fois par semaine la 3^{ème} semaine

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 62 ans dans le groupe SUTENT, 59 ans dans le groupe interféron alpha.

Près de 80% des patients dans chaque groupe de traitement avaient plus de 2 sites métastatiques.

L'ensemble des patients étaient en bon état général (score ECOG⁵ égal à 0 chez environ 60% des patients, score égal à 1 chez 40% des patients dans chaque groupe de traitement). Plus de 90% des patients avaient un score pronostique favorable ou intermédiaire.

La majorité des patients avaient subi une néphrectomie totale ou partielle (90,7% des patients dans le groupe SUTENT, 89,3% des patients dans le groupe interféron alpha).

La durée médiane de traitement a été de 6 mois dans le groupe SUTENT et de 4 mois dans le groupe interféron alpha.

Résultats d'efficacité

Les résultats disponibles sont ceux de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole. Par ailleurs, au vu des résultats de cette 2^{ème} analyse intermédiaire observés sur la survie sans progression, les patients du groupe interféron ont été autorisés à passer dans le groupe de traitement par SUTENT.

Critère principal :

La médiane de survie sans progression a été de 47,3 semaines (soit 11,8 mois) dans le groupe SUTENT versus 22,0 semaines (soit 5,5 mois) dans le groupe interféron alpha (HR=0,415 IC 95% [0,320-0,539], p <0,001).

Note : ce résultat doit être interprété avec précaution compte tenu de l'absence de maîtrise du biais d'estimation de la taille de l'effet.

Une progression de la maladie ou un décès a été observé chez 25,6% des patients du groupe SUTENT (96/375) et 41,1% des patients du groupe interféron alpha (154/375).

⁵ L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4.

0 : activité normale sans restriction

1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger

2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps

3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise

4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

Critères secondaires :

- temps médian jusqu'à progression tumorale : 47,9 semaines dans le groupe SUTENT versus 22,3 semaines dans le groupe interféron alpha, HR=0,416 IC 95% [0,318-0,545], p <0,001.
- survie globale : au moment de la 2^{ème} analyse intermédiaire, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans les 2 groupes de traitement.
- taux de réponse objective : aucune réponse complète n'a été observée dans les 2 groupes de traitement. Une réponse partielle a été observée chez 31% des patients du groupe SUTENT (103/335) contre 6% des patients du groupe interféron alpha (20/327). Cette différence est statistiquement significative (p<0,001).
La durée médiane de la réponse a été de 40,9 semaines dans le groupe SUTENT. Elle n'a pas été atteinte dans le groupe interféron alpha.
- la qualité de vie a été analysée à chaque cycle de traitement, à J1 et J28, selon 3 questionnaires validés FKSI, FACT-G, et EQ5-D sur un total de 10 cycles de traitement.

Moyennes ajustées des scores des échelles FKSI, FACT-G et EQ-5D

Echelle de qualité de vie	moyennes ajustées des scores			
	Groupe SUTENT	Groupe interféron	Différence	p
FKSI	45,34	42,07	3,27	< 0,0001
FKSI-DRS	29,36	27,37	1,98	< 0,0001
FACT-G score total	82,34	76,76	5,58	< 0,0001
EQ-5D Index	0,76	0,73	0,04	0,0052

Pour information, sont jugées comme cliniquement pertinentes des différences des échelles de l'ordre de :

- 2 à 3 points pour la dimension FKSI-DRS⁶
- 3 à 5 points pour le score total du FKSI⁶
- 5 points pour le score total de la FACT-G⁷.

Les différences des scores entre SUTENT et l'interféron alpha sont statistiquement significatives et peuvent être considérées comme cliniquement significatives pour les 3 échelles évaluées.

Données de tolérance

L'évaluation de la tolérance a porté sur les patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement, soit 735 patients. (375 dans le groupe SUTENT, 360 dans le groupe interféron alpha).

Soixante six patients sur 375 (17,6%) du groupe SUTENT et 18 patients sur 360 (5,0%) du groupe interféron ont rapporté au moins un effet indésirable grave lié au traitement.

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables ont concerné 8,8% des patients du groupe SUTENT contre 14,4% des patients du groupe interféron (p=0,05).

⁶ Cella et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index (FKSI). J Support Oncol 2006; 4 : 191 - 199

⁷ Cella et al. The functional assessment of cancer therapy scale : development and validation of the general measure. Journal of Clinical Oncology, Vol 11, No 3 (March), 1993 : pp 570 - 579

Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- d'ordre gastro-intestinal : diarrhée (53% des patients du groupe SUTENT contre 12% des patients du groupe interféron alpha), nausées (44% contre 33%), vomissements (24% contre 10%) et dyspepsie (25% contre 3%).
- d'ordre hématologique : leucopénie (78% des patients du groupe SUTENT contre 56% des patients du groupe interféron alpha), neutropénie (72% contre 46%), anémie (71% contre 64%) et thrombocytopénie (65% contre 21%).
- d'ordre dermatologique : érythrodysesthésie palmo-plantaire et inflammation des muqueuses (20% des patients du groupe SUTENT contre 1% des patients du groupe interféron alpha) et rash (19% contre 6%).
- l'hypertension : 24% des patients du groupe SUTENT versus 1% des patients du groupe interféron
- les stomatites : 25% des patients du groupe SUTENT versus 2% des patients du groupe interféron
- une dysgueusie : 42% des patients du groupe SUTENT versus 14% des patients du groupe interféron
- des épisodes hémorragiques (principalement épistaxis) : 28% des patients du groupe SUTENT versus 7% des patients du groupe interféron.

Les effets indésirables de grade 3 ont été plus fréquents dans le groupe traité par SUTENT. Il s'agissait de : diarrhée, vomissements, hypertension, érythrodysesthésies palmo-plantaires, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie.

La fatigue de grade 3 (11% des patients du groupe interféron contre 7% des patients du groupe SUTENT), la fièvre de tout grade (34% des patients du groupe interféron contre 7% des patients du groupe SUTENT) et les lymphopénies de grade 3 (22% des patients du groupe interféron contre 12% des patients du groupe SUTENT) ont été plus fréquents dans le groupe interféron.

Conclusion

L'efficacité et la tolérance de SUTENT (sunitinib) en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du rein métastatique ont été évaluées dans une étude de phase III, randomisée, comparative versus l'interféron alpha, ayant inclus 750 patients non pré traités pour leur maladie métastatique.

Les résultats disponibles sont ceux de la 2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole.

La médiane de survie sans progression (critère principal de jugement) a été significativement améliorée de 6,3 mois (11,8 mois dans le groupe SUTENT versus 5,5 mois dans le groupe interféron alpha ; HR=0,415 IC 95% [0,320-0,539], p <0,001).

Une réponse partielle a été observée chez 31% des patients du groupe SUTENT contre 6% des patients du groupe interféron alpha (p<0,001).

Une amélioration statistiquement et cliniquement significative de la qualité de vie, analysée selon 3 questionnaires FACT-G, FKSI et EQ5-D, a été observée dans le groupe SUTENT comparé au groupe interféron alpha.

Soixante six patients sur 375 (17,6%) du groupe SUTENT contre 18 patients sur 360 (5,0%) du groupe interféron ont rapporté au moins un effet indésirable grave lié au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été d'ordre gastro-intestinal, hématologique, dermatologique.

Les effets indésirables de grade 3 ont été plus fréquents dans le groupe traité par SUTENT.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

Le carcinome rénal est le plus fréquent des cancers rénaux. Il engage le pronostic vital. Les signes urologiques (hématurie, douleurs lombaires) et les signes généraux (amaigrissement, état fébrile) constituent les signes cliniques les plus fréquents.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première ligne.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

Le carcinome rénal avancé représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

Au vu des résultats de la 2^{ème} analyse intermédiaire de l'étude de phase III, un impact théorique modéré peut être attendu du sunitinib en termes de réduction de la morbidité et d'amélioration de la qualité de vie par rapport à l'interféron alpha, en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du rein métastatique. En l'absence de résultats sur la survie globale, l'impact attendu sur la réduction de la mortalité ne peut être apprécié.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée.

L'impact populationnel attendu en pratique clinique peut être estimé comme faible et SUTENT est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu est important.

Amélioration du service médical rendu

SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) par rapport à l'interféron en termes d'efficacité, dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques.

Place dans la stratégie thérapeutique⁸

L'objectif d'un traitement chez des patients au stade métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Le traitement médical en phase métastatique fait habituellement appel à l'immunothérapie (interféron et interleukine 2). Par ailleurs, la néphrectomie, chez des patients traités par interféron apporte un bénéfice en termes de durée de survie chez les patients porteurs de métastases. En effet, la réalisation d'une néphrectomie chez des patients en bon état général et traités par interféron est susceptible d'améliorer significativement la survie des patients.⁹

La chimiothérapie par cytotoxiques est peu efficace. Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice de la chimiothérapie en termes de survie par rapport à un groupe contrôle.

Ainsi, avec un bénéfice modeste mais réel, l'interféron est l'un des traitements standard du carcinome rénal en phase métastatique. L'interféron produit des effets indésirables gênants mais peu graves tels que frissons, fièvre (syndrome grippal).

En revanche, aucune étude n'a démontré un avantage en termes de survie du fait de l'utilisation de l'interleukine 2. L'interleukine 2 est de moins en moins utilisée du fait de sa toxicité.

SUTENT, au vu des résultats disponibles, constitue une nouvelle modalité de prise en charge des carcinomes rénaux avancés et/ou métastatiques en 1^{ère} ligne de traitement.

Population cible

La population cible de SUTENT est représentée par les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique en 1^{ère} ligne de traitement.

La population peut être estimée à partir des données suivantes :

- en France, le cancer du rein représente plus de 8 000 nouveaux cas par an¹⁰.
- le carcinome rénal représente 85%¹¹ des cancers du rein, soit 6 800 cas par an.
- 50% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique d'emblée. Un tiers des patients vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique.

Au total, les stades avancés et métastatiques représentent 5 440 patients.

Ainsi, la population cible de SUTENT est estimée à environ 5 440 cas par an.

Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics avec le nouveau libellé d'indication dans le traitement du cancer du rein et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

⁸ Arnaud Méjean et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie (2004), 14, 997-1035

⁹ Etude Flanigan (2001) menée chez 241 patients, gain de 3 mois en survie globale

Etude Mickish (2001) menée chez 85 patients, gain de 8 mois en survie globale

¹⁰ INVS. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000

¹¹ EMEA – public summary of positive opinion for orphan designation of sunitinib for the treatment of renal cell carcinoma