



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 mai 2011

21 septembre 2011

L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 11 mai 2011
a fait l'objet d'une audition le 21 septembre 2011

SUTENT 12,5 mg, gélule (CIP 3821022)

Boîte de 28 gélules

SUTENT 25 mg, gélule (CIP 3821039)

Boîte de 28 gélules

SUTENT 50 mg, gélule (CIP 3821045)

Boîte de 28 gélules

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 - Rectificatifs d'AMM : 11 janvier 2007
- 01 janvier 2011

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication
« traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques
bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Sunitinib

1.2. Indications

« Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) chez l'adulte :

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) chez l'adulte :

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

Tumeur neuroendocrine du pancréas :

SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

L'expérience du traitement par SUTENT en première ligne est limitée. »

1.3. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un médecin spécialiste en oncologie ou hématologie ou compétent en oncologie.

Dans les pNET¹, la dose de SUTENT recommandée est de 37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique pré-établie. »

¹ Tumeurs neuroendocrines du pancréas

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L 01X	Autres antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs des protéines kinases
L01XE04	Sunitinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison
Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

SUTENT est le seul médicament à avoir reçu une AMM dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

Cytotoxiques utilisés principalement dans le cadre d'associations :

- adriamycine (ADRIBLASTINE) et ses génériques
- streptozocine (ZANOSAR)
- Fluoro-uracile (FLUORO URACILE ICN) et ses génériques

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études :

- une étude de phase II (RTKC-0511-015) non comparative ayant inclus une population hétérogène (tumeurs carcinoïdes et tumeurs neuroendocrines pancréatiques) et ayant utilisée une posologie différente (dose journalière de 50 mg selon le schéma 4/2 [4 semaines de traitement, 2 semaines de fenêtre thérapeutique]) de celle retenue par l'AMM. Pour ces raisons, les résultats de cette étude ne seront pas décrits.
- une étude pivot A6181111 dont les résultats sont analysés ci-après.

3.1. Efficacité

Etude A6181111

Etude randomisée en double aveugle ayant comparé sunitinib (SUTENT) au placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable avancée.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- survie globale (définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.
- pourcentage de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST²),
- durée de la réponse,
- évaluation du temps jusqu'à la réponse tumorale,
- qualité de vie évaluée par l'échelle EORTC QLQ-C30,
- tolérance.

Les patients étaient assignés par randomisation à l'un des deux groupes suivants :

- sunitinib 37,5 mg/jour par voie orale (administration en continu)
- placebo

Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité jugée inacceptable par l'investigateur.

L'utilisation de traitement symptomatique à base d'analogues de la somatostatine était autorisée dans chaque groupe.

Les principaux critères d'inclusion ont été les suivants :

- diagnostic de tumeur neuroendocrine du pancréas bien différenciée confirmée par histologie ou cytologie (selon la classification OMS 2000.)
- maladie locale, localement avancée ou métastatique en progression documentée à l'imagerie (TDM, IRM ou scintigraphie à l'octreoscan) au cours des 12 mois précédant le début de l'étude

² Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales
- Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions
- Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions
- Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

- tumeur ne relevant pas de la chirurgie, de la radiothérapie ou d'un traitement associé à visée curative.
- présence d'au moins une lésion cible mesurable pour les évaluations ultérieures selon les critères RECIST
- indice de performance ECOG égal à 0 ou 1
- espérance de vie du malade supérieure ou égale à 3 mois
- patients âgés de plus de 18 ans
- les traitements antérieurs par chimiothérapie, traitement locorégional (par exemple chimioembolisation) ou interféron étaient autorisés sous réserve que la toxicité soit $\leq$ grade 1 au moment de l'entrée dans l'étude et que le dernier traitement ait eu lieu 4 semaines au moins avant le début de l'étude

Résultats :

Un total de 171 patients a été randomisé dans l'étude.

L'âge médian était de 56 ans dans le groupe sunitinib et de 57 ans dans le groupe placebo.

Un total de 53 patients (30%) était en première ligne de traitement : 29 dans le groupe sunitinib et 24 dans le groupe placebo n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur. Environ la moitié des patients de chaque groupe (49% des patients recevant sunitinib, 52% des patients recevant le placebo) avaient une tumeur non fonctionnelle et 92% des patients dans les deux groupes présentaient des métastases hépatiques.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 11,4 mois dans le groupe sunitinib versus 5,5 mois dans le groupe placebo (HR=0,418 [IC à 95% (0,263 ; 0,662), soit un gain absolu de 5,9 mois en faveur du sunitinib.

En février 2009, lors de la 3ème revue des données de tolérance et bien que le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire à 130 événements de PFS et une analyse finale à 260 événements de PFS, le comité de surveillance a jugé l'efficacité sur la base des résultats disponibles après la survenue de 81 événements et a recommandé l'arrêt de l'étude. Ce comité a considéré que ce résultat était robuste et s'est appuyé sur des analyses intermédiaires de sensibilité ci-après :

- 20 événements de PFS : HR = 0,408,
- 50 événements de PFS : HR = 0,376,
- 73 événements de PFS : HR = 0,397,
- 81 événements de PFS : HR = 0,418.

Ces analyses n'étant pas prévues au protocole n'ont qu'un caractère exploratoire.

Les données de survie globale n'étaient pas mures au moment de l'analyse ; il y a eu 9 décès dans le groupe sunitinib et 21 décès dans le groupe placebo.

Le pourcentage de réponse objective a été de 9,3 % dans le groupe sunitinib versus 0% dans le groupe placebo (deux patients ont eu une réponse complète et six patients ont eu une réponse partielle).

La durée médiane de réponse tumorale a été de 8,1 mois.

L'analyse des résultats de qualité de vie à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'a pas montré de détérioration dans le groupe sunitinib par rapport au placebo hormis une aggravation de la diarrhée à tous les cycles et une aggravation de l'insomnie aux cycles 2 à 7.

L'analyse en sous groupe a montré un HR de 0,456 (IC à 95% : 0,264 - 0,787) chez les patients ayant reçu une ou deux thérapies antérieures systémiques. Le sous groupe des patients non prétraités a concerné un effectif restreint (n=53) et ne permet donc pas de tirer de conclusions.

La Commission note que cet essai a été arrêté prématurément par le comité de surveillance compte tenu des seuls résultats portant sur le critère survie sans progression, mais sans respecter les règles méthodologiques permettant de considérer que le niveau de preuve des résultats obtenus est suffisant (certaines ayant pourtant été spécifiées a priori), avec notamment réalisation de 3 analyses intermédiaires (à l'occasion desquelles l'efficacité a été évaluée) mais non prévues par le protocole.

Dans ce contexte, des réserves peuvent être formulées :

- sur la qualité du protocole même de l'essai, avec sous-estimation initiale importante de la quantité d'effet du traitement et du nombre (et/ou des modalités) d'analyses intermédiaires nécessaires,
- et sur les décisions prises par le comité de surveillance, non fondées au plan méthodologique.

Par ailleurs, malgré différentes analyses de sensibilité (évidemment de nature exploratoire dans un tel contexte), le résultat n'est formellement pas significatif si l'on tient compte du problème de la consommation du risque alpha. De plus, la quantité d'effet est probablement surestimée, l'amplitude de cette surestimation restant inconnue.

Au total, compte tenu des insuffisances méthodologiques ci-dessus, le niveau de preuve des résultats de cet essai reste faible.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 18 patients (21,7%) du groupe sunitinib et 14 patients (17,1%) du groupe placebo. Ces événements ont été principalement une fatigue, une diarrhée, des douleurs abdominales et une insuffisance hépatique (2 cas dans chaque groupe).

Les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment observés dans le groupe sunitinib ont été des neutropénies (12,0% des patients sous sunitinib versus 0% des patients du groupe placebo), une hypertension artérielle (9,6 % des patients sous sunitinib versus 0% des patients du groupe placebo), des leucopénies (6,0 % des patients sous sunitinib versus 0% des patients du groupe placebo), des érythrodysesthésies palmo-plantaires « syndrome mains pieds » (6,0 % des patients sous sunitinib versus 0% des patients du groupe placebo).

3.3. Conclusion

Une étude randomisée a comparé en double aveugle sunitinib au placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable avancée.

Plus de deux tiers (70%) des patients avaient reçu une ou deux thérapies antérieures systémiques.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée à 81 événements alors que le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire à 130 événements de survie sans progression et une analyse finale à 260 événements. L'arrêt prématuré de l'essai a été décidé par le comité de surveillance de l'étude.

Ces 81 événements ont été observés chez 171 patients d'âge médian 56 ans, dont 53 (30%) était en première ligne de traitement, dont environ la moitié avaient une tumeur non fonctionnelle et 92% des métastases hépatiques.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 11,4 mois dans le groupe sunitinib versus 5,5 mois dans le groupe placebo (HR=0,418 [IC à 95% (0,263 ; 0,662).

Les données de survie globale n'étaient pas mures au moment de l'analyse (peu d'événement ont été enregistrés). Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo.

Le pourcentage de réponse objective a été de 9,3 % dans le groupe sunitinib versus 0% dans le groupe placebo (deux patients ont eu une réponse complète et six patients ont eu une réponse partielle).

L'analyse des résultats de qualité de vie à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'a pas montré de détérioration dans le groupe sunitinib par rapport au placebo hormis une aggravation de la diarrhée à tous les cycles et une aggravation de l'insomnie aux cycles 2 à 7.

La principale toxicité observée dans le groupe sunitinib a été hématologique (neutropénie) et digestive (diarrhée).

L'actualisation des données de tolérance dans les autres indications fait état d'un risque d'ostéonécrose de la mâchoire (Afssaps - 30 décembre 2010) qui doit particulièrement être pris en considération chez les patients ayant reçu précédemment ou traités de façon concomitante par des bisphosphonates, et qui justifie un examen et des soins bucco-dentaires avant un traitement par SUTENT.

Au total les données de comparaison de sunitinib versus placebo dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas au stade avancé reposent sur une seule étude dont les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole et qui suggèrent une amélioration de la survie sans progression sous sunitinib. Du fait des insuffisances méthodologiques (cf. chapitre 3.1), le niveau de preuve de cet essai reste faible.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont des affections qui engagent le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée stabilisatrice et/ou réductrice de la tumeur ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible ;

Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention ;

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques ;

Intérêt de santé publique attendu :

L'incidence du cancer du pancréas, en France, est estimée à environ 10 100 nouveaux cas par an (projections InVs 2010). En 2005, il représentait 2,3% de l'ensemble des cancers incidents et était la 5ème cause de décès par cancer avec 7782 décès, dont 51,4% chez l'homme et représentait 5,3% de l'ensemble des décès par cancer. Le fardeau de santé publique du cancer du pancréas est donc important. Toutefois, les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont rares et représente une faible proportion des tumeurs du pancréas (représentées majoritairement par les adénocarcinomes de la partie exocrine du pancréas). Le fardeau concernant la sous-population des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine du pancréas, non résécable ou métastatique bien différenciée et susceptible de bénéficier d'un traitement par SUTENT dans son indication ne peut donc être que faible compte-tenu du nombre restreint de patients concernés.

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 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III arrêtée prématurément et de la qualité insuffisante de la démonstration liée au caractère intermédiaire de l'analyse des données, l'impact théorique du sunitinib en termes de réduction de la morbi-mortalité ne peut être apprécié.

Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude pivot et une majoration de la toxicité gastro-intestinale et des insomnies a été constatée dans cette même étude.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique est non assurée compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude.

Il n'est pas attendu d'impact sur le système de santé.

Il n'est pas possible de présumer que la spécialité SUTENT apportera une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, l'intérêt de santé publique attendu pour SUTENT dans cette indication n'est pas quantifiable.

Le service médical rendu par SUTENT est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot présentant des insuffisances méthodologiques (cf. chapitre 3.1), la Commission de la transparence considère que SUTENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNET) sont généralement considérées comme une maladie indolente et une simple surveillance peut se justifier notamment dans les formes localisées bien différenciées de petite taille. La chirurgie est le traitement de choix y compris pour les métastases hépatiques. D'autres traitements peuvent être envisagés sur les localisations hépatiques notamment la chimio-embolisation artérielle hépatique, l'ablation par radiofréquence, ou l'injection d'éthanol.

Les patients atteints d'une maladie non résécable, localement avancée ou métastatique en progression représentent un sous-ensemble de mauvais pronostic et d'espérance de survie de 1-3 ans. Le traitement habituel est représenté par des associations de chimiothérapie à base d'anthracyclines type protocole doxorubicine - streptozocine. Le pourcentage de réponse objective observé avec cette association était de 69% pendant une durée de 18 mois³, cependant ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres essais.

SUTENT constitue un traitement de première ou seconde intention. Cependant, le faible niveau de preuve de sa démonstration dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées avec progression, ne permet pas de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles.

4.4. Population cible

La population cible de SUTENT selon le libellé large de l'AMM est représentée par les patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résécables ou métastatiques bien différenciées.

En 2010, 10 140 (5 300 hommes et 4 840 femmes) cancers du pancréas étaient recensés en France.

Les tumeurs neuroendocrines représentent 2% des cancers du pancréas soit 200 patients, et parmi ceux-ci 85% sont des tumeurs bien différenciées.

Le nombre de patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résécables ou métastatiques bien différenciées serait donc de 170 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à 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 dans cette extension d'indication.

A la demande de la DGS, la Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact de SUTENT à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbi-mortalité à deux ans.

1.1.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

1.1.2. Taux de remboursement : 100%

³ Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992;326(8):563-5.