

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VOTRIENT (pazopanib), inhibiteur de tyrosine-kinase

Progrès thérapeutique mineur dans le sarcome des tissus mous métastatique (hors liposarcome et GIST) en échec à une anthracycline ou à l'ifosfamide

L'essentiel

- ▶ VOTRIENT a l'AMM chez les adultes ayant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé (hors liposarcome et GIST), préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou ayant progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo-) adjuvant.
- ▶ Compte tenu d'une amélioration de la survie sans progression, mais sans impact démontré sur la survie globale, le progrès thérapeutique apporté par VOTRIENT est mineur.

Indication préexistante

- VOTRIENT avait déjà l'AMM dans le cancer du rein.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Au stade localisé, le traitement du sarcome des tissus mous est principalement la chirurgie et la radiothérapie. L'exérèse complète vise au contrôle de la tumeur primitive, à la prévention des rechutes ainsi qu'à la préservation de la fonction. Le rôle de la chimiothérapie donnée en traitement adjuvant est controversé.
- Au stade métastatique, le traitement repose sur une chimiothérapie systémique par anthracyclines, essentiellement doxorubicine, ifosfamide et dacarbazine, utilisés seuls ou en association. Cependant, les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles. Des études randomisées ont établi que :
 - les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule ;
 - à dose équivalente de doxorubicine, l'adjonction d'un deuxième produit augmente parfois le taux de réponses mais sans modifier la survie et au prix d'une plus grande toxicité ;
 - la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous-types histologiques : les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les synoviosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les léiomyosarcomes à une association gemcitabine/docétaxel et les angiosarcomes au paclitaxel hebdomadaire.La trabectedine a une AMM uniquement pour les liposarcomes ou les léiomyosarcomes, après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
VOTRIENT constitue une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique (hors liposarcome et GIST) en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide.

Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle le pazopanib (800 mg/jour) au placebo chez 369 patients ayant un sarcome métastatique des tissus mous, hors liposarcome et GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales). Les patients avaient un bon état général. Parmi eux, 98 % avaient préalablement reçu une anthracycline (doxorubicine), 70 % de l'ifosfamide et 56 % au moins deux lignes de traitement pour le stade avancé.

- La médiane de survie sans progression (critère principal) a été plus longue avec le pazopanib qu'avec le placebo (4,6 mois *versus* 1,6 mois), soit une différence absolue de 3 mois (HR 0,35 [0,26 - 0,48]) ; $p < 0,001$).
Ce résultat était homogène entre la population globale et les sous-groupes histologiques. Cependant, l'effet du traitement ne peut être considéré comme établi dans le sous-groupe histologique des synovialosarcomes, qui n'a comporté que 38 patients et dont l'intervalle de confiance du *hazard ratio* (HR) est large.
L'analyse finale de la survie globale, effectuée à 76 % (280/369) des événements, n'a pas mis en évidence de différence entre pazopanib et placebo (HR = 0,87, IC 95 % [0,67 ; 1,12]).
Le pourcentage de réponse entre la première prise du traitement et la progression a été de 4 % dans le groupe VOTRIENT *versus* 0 % dans le groupe placebo. Il s'agissait exclusivement de réponses partielles.
- Le score global de qualité de vie n'a pas été différent entre pazopanib et placebo. Cependant, une détérioration a été observée dans les deux groupes sur certains symptômes spécifiques tels que la diarrhée, la fatigue et les vomissements. Aucune donnée sur la qualité de vie n'a été recueillie chez les patients dont la maladie a progressé, ou au delà des 12 semaines de suivi de l'étude.
- Les arrêts de traitement pour événements indésirables (20 % *versus* 5 %) et les événements indésirables de grades 3-4 (59 % *vs* 25 %) ont été plus fréquents avec pazopanib qu'avec placebo. Les effets indésirables du pazopanib ont été essentiellement hépatiques (élévation des ALAT), digestifs (vomissements, diarrhée) et cardiovasculaires (HTA, dysfonctionnement ventriculaire gauche).

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VOTRIENT est important dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé (hors liposarcome et GIST), qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant.
- VOTRIENT apporte une amélioration du service médical rendu ** mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

