

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

NEXAVAR (sorafenib), inhibiteur de protéine kinase

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde au stade localement avancé, non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif

L'essentiel

- ▶ NEXAVAR a désormais l'AMM dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.
- ▶ Compte tenu de l'allongement de la survie sans progression mais sans impact démontré sur la survie globale, du profil de tolérance et de la dégradation de la qualité de vie, la sélection des patients justifiant d'un traitement systémique par NEXAVAR doit prendre en compte différents critères dont la taille maximale des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.

Indications préexistantes

NEXAVAR a déjà l'AMM dans le carcinome hépatocellulaire et le carcinome rénal.
La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge thérapeutique initiale des patients ayant un cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est adaptée au niveau de risque, défini par la classification TNM et par le type histologique de la tumeur :
 - la thyroïdectomie totale est le traitement de choix dans la majorité des cas ;
 - l'irathérapie (radiothérapie interne vectorisée par l'iode-131) n'est indiquée systématiquement que chez les patients à haut risque et dans les formes métastatiques ;
 - la place de la radiothérapie externe est limitée, et son indication, si elle se pose, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
 - il n'y a pas d'indication de la chimiothérapie dans le traitement initial.Après thyroïdectomie totale, la substitution hormonale, pour pallier l'hypothyroïdie et freiner la TSH, est indispensable pour tous les patients qu'il y ait eu ou non traitement radioisotopique complémentaire. Elle peut être substitutive ou frénatrice.
- Lorsque le cancer différencié de la thyroïde est réfractaire à l'iode radioactif, la prise en charge est la suivante :
 - les métastases de moins de 1 à 2 cm et qui sont peu évolutives relèvent d'un traitement freinateur de la TSH ;
 - les métastases réfractaires de taille supérieure et évolutives et qui ne correspondent pas aux indications des traitements locaux (chirurgie, radiothérapie, ablathermie...), un traitement par inhibiteur multikinase est proposé.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- NEXAVAR est une option thérapeutique dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde, au stade localement avancé, non opérable ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif, chez des patients sélectionnés selon différents critères dont la taille maximale des métastases (1 à 2 cm), les symptômes associés à la maladie et la vitesse de progression.
- Sa prescription doit être validée par un centre de référence ou de compétences ou lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire incluant un oncologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde (endocrinologue).

Données cliniques

- Une étude randomisée a comparé en double-aveugle le sorafenib, à la posologie de 800 mg en 2 prises par jour per os, au placebo chez 417 patients ayant un cancer différencié de la thyroïde (papillaire, folliculaire, à cellules de Hürthle) ou peu différencié, localement avancé ou métastatique, en progression dans les 14 mois précédant l'inclusion et réfractaires à l'iode radioactif ou en progression malgré un traitement à l'iode 131. NEXAVAR par rapport au placebo a montré :
 - une médiane de survie sans progression (critère principal) plus longue : 10,8 *versus* 5,8 mois, soit un gain en valeur absolu de 5 mois (HR=0,59 ; IC_{95%} [0,45 - 0,76] ; p<0,0001) ;
 - une survie globale non différente (médiane de survie globale non atteinte lors de l'analyse intermédiaire) ;
 - un pourcentage de maladie stable comparable (74%). Le pourcentage de réponse globale (réponse complète + partielle) a été de 12,2% *versus* 0,5% (p<0,0001) avec aucune réponse complète.Près d'un patient sur 5 traités par NEXAVAR a arrêté le traitement pour événements indésirables et un patient sur 2 a eu des événements indésirables de grade 3 ; les plus fréquents ont été : syndrome main-pied, hypertension artérielle, perte de poids et hypocalcémie.
- Les effets indésirables graves les plus importants ont été : infarctus du myocarde/ischémie myocardique, perforation gastro-intestinale, hépatite médicamenteuse, hémorragie et hypertension artérielle/crise hypertensive. Les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été : diarrhée, fatigue, alopecie, infection, syndrome main-pied et rash ainsi qu'une augmentation des ALAT et ASAT et une hyperglycémie.
- Les données de qualité de vie ont suggéré une détérioration de la qualité de vie avec NEXAVAR par rapport au placebo.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NEXAVAR est important.
- NEXAVAR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes d'efficacité, dans la prise en charge du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié, réfractaire à l'iode radioactif.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 juin 2015 (CT-14166) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 collectivité.

** 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 »