

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STIVARGA (regorafenib), inhibiteur de tyrosine kinase



Intérêt clinique important dans le traitement du carcinome hépatocellulaire chez les patients en un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique.



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les autres situations cliniques.

L'essentiel

- ▶ STIVARGA a l'AMM en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités par sorafenib.
- ▶ Les données disponibles, principalement issues d'une étude de phase III, dans une population très sélectionnée, démontrent un gain modeste en termes de survie globale (+2,8 mois) sans donnée robuste sur la qualité de vie par rapport aux soins de support et au détriment d'une tolérance dégradée.
- ▶ Cette étude a exclu les patients ayant un état général dégradé (ECOG >1), une fonction hépatique altérée (Child-Pugh B ou C) et ceux ayant mal toléré leur traitement antérieur par sorafenib.

Indications préexistantes*

STIVARGA a aussi l'AMM dans le traitement du cancer colorectal et des tumeurs stromales gastro-intestinales (pour plus de précisions, cf. RCP)

Stratégie thérapeutique

- Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement curatif (chirurgie, transplantation, ablation par radiofréquence), un traitement systémique peut être proposé avec comme objectif d'augmenter la survie des patients. Il s'agit, généralement au stade multinodulaire (stade BCLC B), de la chimio-embolisation intra-artérielle. En cas d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-2) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par NEXAVAR (sorafenib) est préconisé. Jusqu'à la présente extension d'indication de STIVARGA, aucun traitement chez les patients en progression pendant ou après un traitement systématique par sorafenib n'était recommandé.
- Pour les patients avec une maladie très avancée (BCLC D), un état général détérioré ou une fonction hépatique très altérée, seuls les soins de support doivent être envisagés.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
STIVARGA est un traitement de 2ème ligne thérapeutique chez les adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire, en bon état général (ECOG 0-1), avec une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. Il doit être associé aux soins de support.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

A ce stade de la maladie, sa prescription doit être validée lors d'une RCP spécialisée dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire. En raison de son profil de tolérance, une surveillance étroite des patients est également recommandée.

Faute de donnée clinique, STIVARGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec un état général dégradé, une fonction hépatique altérée ou n'ayant pas bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib.

Données cliniques

- L'évaluation de regorafenib dans cette extension d'indication repose sur une étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo en ajout des soins de support réalisée chez 573 patients atteints d'un CHC, ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib, avec une fonction hépatique non altérée (Child Pugh A) et un état général préservé (ECOG 0-1).
- L'ajout du régorafenib aux soins de support a permis d'allonger la médiane de survie globale (critère de jugement principal) : 10,6 mois (IC95% [9,1 ; 12,1]) dans le groupe regorafenib et de 7,8 mois (IC95% [6,3 ; 8,8]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,8 mois en faveur de regorafenib ; HR=0,63 IC95% = [0,50 ; 0,79], p=0,00002. Les analyses exploratoires de qualité de vie suggèrent l'absence de différence cliniquement pertinente entre les deux groupes.
- L'apport thérapeutique ne peut pas être évalué chez les patients avec un état général dégradé, une fonction hépatique altérée, ou n'ayant pas bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. En effet, ces patients n'ont pas été inclus dans l'étude.
- Le profil de tolérance a été différent dans le groupe regorafenib comparé au groupe placebo notamment en termes d'événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 liés au traitement (51,9% vs 17,6%), d'EI graves liés au traitement (10,4% vs 2,6%), d'EI liés au traitement ayant conduit à une modification de dose (54,0% vs 10,4%) ou à l'interruption définitive du traitement (10,4% vs. 3,6%).

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes hospitaliers en cancérologie et oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STIVARGA est :
 - important chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib,
 - insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques
- Chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib, STIVARGA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de ces patients.
- 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 22 novembre 2017 (CT-16513) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »