

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VOTRIENT (pazopanib), inhibiteur de tyrosine kinase



Intérêt clinique modéré dans certains sous-types histologiques de sarcome des tissus mous mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- VOTRIENT a l'AMM dans le traitement des adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé (hors liposarcome et GIST notamment), qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant.
- Cet inhibiteur de tyrosine kinase apporte un faible gain en survie sans progression (+ 3 mois) versus placebo sans bénéfice sur la survie et avec un profil de tolérance marqué notamment par une toxicité hépatique (élévation des ALAT), digestive (vomissements, diarrhée) et cardiovasculaire.
- Sa place dans la stratégie thérapeutique est difficile à préciser faute de comparaison directe aux alternatives disponibles qui sont peu nombreuses.

Stratégie thérapeutique

- Au stade localisé, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie en traitement adjuvant est controversé.
- Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles. Les anthracyclines (essentiellement la doxorubicine), l'ifosfamide, et la dacarbazine sont utilisés seuls ou en association.
- En 1^{ère} ligne, l'association d'une anthracycline à l'ifosfamide est fréquemment utilisée et les pourcentages de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois. De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :
 - les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule,
 - à dose équivalente de doxorubicine, l'ajout d'un deuxième produit donne des pourcentages de réponses parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modifier la survie,
 - la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous-types histologiques : les synovialosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine / docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire.
- En 2^e ligne, le choix des monothérapies (dont la dacarbazine) par rapport aux associations se fait notamment en fonction du sous-type histologique, du profil du patient et de la qualité de vie qui prime sur l'obtention d'une réponse objective. L'administration séquentielle des drogues les plus efficaces doit être préférée à leur administration concomitante.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

VOTRIENT demeure une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique (hors liposarcome et GIST notamment) en échec à un traitement à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide ou après progression dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant tels que définis dans son AMM. Sa place est difficile à préciser faute de comparaison directe aux alternatives disponibles [dacarbazine ou YONDELIS (trabectedine) selon l'histologie].

Données cliniques

- Dans la seule étude de phase III disponible pour évaluer l'effet du traitement par pazopanib, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 4,6 mois avec le groupe pazopanib et 1,6 mois dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Le gain absolu de 3 mois en survie sans progression, de faible pertinence clinique, est à mettre en perspective avec l'absence de supériorité sur la survie globale versus placebo et un profil de tolérance marqué notamment par une toxicité hépatique (élévation des ALAT), digestive (vomissements, diarrhée) et cardiovasculaire (HTA, dysfonctionnement ventriculaire gauche).
- 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.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VOTRIENT est modéré.
- VOTRIENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au maintien du 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 04 septembre 2019 (CT-17958)
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 »