

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 septembre 2019

Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 10 juillet 2019 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 4 septembre 2019.

pazopanib

VOTRIENT 200 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 491 313 4 1)

VOTRIENT 400 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 491 315 7 0)

B/60 (CIP : 34009 491 316 3 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	L01XE11 (Inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« <u>Sarcome des tissus mous</u> (Soft Tissue Sarcoma - STS) VOTRIENT est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de Sarcome des Tissus Mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Modéré</u>
ASMR	Tenant compte : - des données d'efficacité déjà évaluées démontrant un gain absolu de 3 mois en survie sans progression versus placebo (4,6 mois versus 1,6 mois) de faible pertinence clinique, - du profil de tolérance marqué par une toxicité hépatique, digestive et cardiovasculaire (avec 59% des patients ayant eu au moins des événements indésirables de grades 3-4 avec VOTRIENT versus 25% dans le groupe placebo), - de l'absence de données comparatives démontrant un bénéfice sur la survie globale et/ou sur la qualité de vie, qui sont les objectifs primordiaux, en particulier à ce stade avancé du sarcome des tissus mous, la Commission considère que VOTRIENT (pazopanib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du sarcome des tissus mous au stade avancé, après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique ou après progression dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.
ISP	VOTRIENT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	A ce jour, seule une comparaison de VOTRIENT (pazopanib) au placebo est disponible, en particulier dans les léiomyosarcomes avancés. VOTRIENT (pazopanib) 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. Néanmoins, la Commission considère que sa place est difficile à préciser faute de comparaison aux alternatives disponibles [dacarbazine ou YONDELIS (trabectédine) selon l'histologie] dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Par ailleurs, la Commission rappelle que l'effet du traitement dans le sous-groupe histologique synovialosarcome (n = 38) ne peut être considéré comme établi.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/06/2010 dans le cancer du rein avancé puis extension d'indication dans le sarcome des tissus mous : 03/08/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE11 pazopanib

02 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation de VOTRIENT (pazopanib) à la demande de la Commission dans le traitement du sarcome des tissus mous avancé.

VOTRIENT (pazopanib) dispose de deux indications :

- dans le cancer du rein avancé, en traitement de 1^{ère} ligne (SMR important et ASMR V ; avis du 23 septembre 2015) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie (SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale ; avis du 26 juin 2013) ;
- dans le traitement des patients adultes ayant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant (SMR important et ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle ; avis du 9 janvier 2013) : indication faisant l'objet de la présente réévaluation.

Tenant compte des conclusions de la réévaluation d'un comparateur cliniquement pertinent de VOTRIENT dans une partie des indications dans le sarcome des tissus mous avancé, YONDELIS (trabectédine)¹, à savoir un SMR faible et une ASMR V par rapport aux soins de support (avis du 16 mai 2018), la Commission a souhaité réévaluer VOTRIENT dans son indication du sarcome des tissus mous.

Le pazopanib est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase agissant sur plusieurs types de récepteurs [récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT)].

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à YONDELIS en date du 16 mai 2018. Pour rappel YONDELIS est indiqué dans le « Traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome. »

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC)

VOTRIENT est indiqué chez l'adulte en traitement de 1^{ère} ligne des Cancers du Rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)

VOTRIENT est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de Sarcome des Tissus Mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Adultes

La dose de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC ou du STS est de 800 mg une fois par jour.

Modifications de dose

La dose devra être ajustée (diminuée ou augmentée) par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg.

Population pédiatrique

Le pazopanib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'un risque potentiel en ce qui concerne la croissance et la maturation des organes (voir rubriques 4.4 et 5.3 du RCP).

La sécurité et l'efficacité du pazopanib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP).

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation du pazopanib chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Dans les études avec le pazopanib dans le RCC, globalement aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la sécurité du pazopanib entre les sujets de plus de 65 ans et les plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différence de réponses entre les patients âgés et les plus jeunes, cependant une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être exclue.

Insuffisance rénale

Il est peu probable qu'une insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du pazopanib au vu de la faible excrétion rénale du pazopanib et de ses métabolites (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min étant donné qu'aucune donnée n'est disponible avec le pazopanib dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique

Les recommandations posologiques pour les patients ayant une insuffisance hépatique ont été établies à partir d'études de pharmacocinétique réalisées avec le pazopanib chez des patients présentant des degrés variables de dysfonction hépatique (voir rubrique 5.2). Tous les patients doivent avoir des tests de la fonction hépatique, avant l'instauration puis pendant le traitement par pazopanib, afin de déterminer la présence d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). L'administration du pazopanib aux patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être envisagée avec prudence et impose un suivi attentif de la tolérance au traitement. Huit cents milligrammes de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (définies, soit par un taux normal de bilirubine associé à une augmentation, quel qu'en soit le degré, du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), soit par une augmentation du taux de bilirubine (bilirubine directe > 35 %) jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), indépendamment du taux d'ALAT). Une dose réduite de pazopanib à 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (définie par une augmentation du taux de bilirubine > 1,5 à 3 x LSN, indépendamment du taux d'ALAT) (voir rubrique 5.2).

Le pazopanib est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT).

Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance hépatique et les modifications de la dose chez les patients ayant une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse.

Mode d'administration

Le pazopanib est utilisé par voie orale. Il doit être pris sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Les comprimés pelliculés doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés (voir rubrique 5.2 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL

Les sarcomes des tissus mous sont des affections rares (moins de 1% de l'ensemble des affections malignes chez l'adulte) avec une incidence d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Il s'agit d'un groupe hétérogène de cancers des tissus conjonctifs provenant de cellules mésenchymateuses et de leurs précurseurs. Il existe plusieurs sous-types histopathologiques de sarcomes des tissus mous dont les tumeurs adipocytaires (liposarcomes) et les tumeurs des muscles lisses (léiomyosarcomes). Les types histologiques les plus fréquents sont les suivants : hystiocytome fibreux malin (environ 40%), leiomyosarcome (>10%), liposarcome (10%) et sarcome synovial (<10%). Les pronostics diffèrent selon les sous-types histologiques.

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 encore controversé².

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles, un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association à la phase métastatique de la maladie; en première ligne de traitements les pourcentages de réponses varient de 20 à 40% avec des durées de survie médiane de 12 à 18 mois.

² The ESMO/European Reference Network for rare adult solid cancers: Soft tissue and visceral sarcomas ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 0. 2018 ;Supplement 0, 1-17

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'adjonction 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 synoviosarcomes 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.

A noter que LARTRUVO (olaratumumab, anticorps monoclonal recombinant qui cible et se lie spécifiquement au PDGFR- α , bloquant son activation) avait obtenu une AMM conditionnelle (09/11/2016) en association à la doxorubicine, dans le traitement des adultes ayant un sarcome des tissus mous, inéligibles à la chirurgie ou à la radiothérapie et non précédemment traités par doxorubicine sur la base d'une étude de phase II comparative. Dans son avis du 30 mai 2018, la Commission a conclu, pour LARTRUVO, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie, à un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'attente des résultats de l'étude de phase III, compte tenu notamment :

- des données issues d'une seule étude de preuve de concept,
- de l'existence d'alternatives médicamenteuses à cette ligne de traitement, en particulier la doxorubicine seule ou en association,
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du traitement des sarcomes des tissus mous avancés chez les adultes inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine.

Au vu des résultats de l'étude de phase III ANNOUNCE et de l'objectif principal sur la survie globale qui n'a pas été atteint, l'EMA³ a recommandé le retrait de son AMM, en avril 2019.

Après échappement à un traitement incluant doxorubicine et ifosfamide en monothérapie ou en association, outre VOTRIENT (pazopanib), deux médicaments ont une AMM :

- YONDELIS (trabectedine, antinéoplasique qui se lie à l'ADN et perturbe le cycle cellulaire) qui dispose d'une AMM depuis 2007 spécifiquement pour les liposarcomes ou les léiomyosarcomes. Dans son avis de réévaluation du 16 mai 2018, la Commission a conclu à :
 - un SMR faible en tenant compte notamment :
 - de la démonstration de l'absence de bénéfice en survie globale versus la dacarbazine dans le liposarcome et le léiomyosarcome (compte tenu du caractère non concluant de l'étude ET743-SAR-3007 sur le critère de jugement principal) ;
 - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale versus les soins de support dans divers sous-types histologiques dont le liposarcome et le léiomyosarcome chez des patients traités en médiane par une ligne de traitement (étude TSAR) ;
 - du profil de tolérance, en particulier sur le plan hématologique, et de la fréquence élevée d'événements indésirables graves (EIG) dans l'étude TSAR (avec 28,8% des patients ayant eu au moins un EIG considéré comme lié à la trabectedine versus 0% dans le groupe soins de support) ;
 - du peu d'alternatives disponibles disposant d'une AMM après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide,
 - et une ASMR V par rapport aux soins de support dans le traitement du sarcome des tissus mous au stade avancé au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR démontrant un gain faible de YONDELIS en termes de survie sans progression par rapport aux soins de support (différence absolue de 1,6 mois) et sans gain en survie globale.

³ EMA. Communiqué. « EMA recommends withdrawal of marketing authorisation for cancer medicine Lartruvo. 29 avril 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-withdrawal-marketing-authorisation-cancer-medicine-lartruvo>

- HALAVEN (eribuline, antimitotique qui inhibe la phase de croissance des microtubules) qui dispose d'une extension d'indication AMM depuis 2016 dans un sous-type histologique non validé par l'AMM de VOTRIENT (pazopanib) à savoir le liposarcome. Dans cette indication limitée au liposarcome avancé ou métastatique, non résécable, chez des patients ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez ceux ne pouvant pas recevoir ce traitement), la Commission a conclu à un SMR important et une ASMR III par rapport à la dacarbazine, dans son avis du 3 mai 2017, compte tenu de :
 - l'amélioration de la survie globale par rapport à la dacarbazine obtenue dans le sous-groupe des patients ayant un liposarcome (correspondant à la population retenue par l'AMM) où le gain absolu de la médiane de survie globale a été de +7 mois ;
 - et de l'incertitude sur l'estimation précise de la quantité d'effet dans ce sous-groupe ;
 - de la toxicité, notamment hématologique avec neutropénie.

Les recommandations de l'ESMO 2018² ou celles du NCCN 2019⁴ citent diverses options disposant ou non d'une AMM, notamment des protocoles de chimiothérapie (association de la gemcitabine au docetaxel, à la vinorelbine ou à la dacarbazine) ou des monochimiothérapies dont VOTRIENT (pazopanib) et notamment gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, dacarbazine, temozolomide, eribuline et trabectedine.

Considérant les alternatives disponibles à ce stade avancé de la maladie et les données épidémiologiques de survie, il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez les patients préalablement traités par chimiothérapie dans les sous-types histologiques spécifiques visés par l'AMM de VOTRIENT (pazopanib), hors GIST (Gastro Intestinal Stromal Tumour) et liposarcomes notamment.

⁴ NCCN clinical practice guidelines in oncology, Soft tissue sarcoma, Version 2.2019

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Dans la mesure où les indications validées par l'AMM de VOTRIENT, dans le traitement des sarcomes des tissus mous, sont limitées à certains sous-types histologiques, les comparateurs de VOTRIENT varient selon l'histologie.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
YONDELIS (Trabectédine) Pharma Mar	Non	« Traitement des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de <u>léiomyosarcome</u> . »	16/05/18	Faible	ASMR V par rapport aux soins de support dans le traitement du sarcome des tissus mous au stade avancé au regard des nouvelles données comparatives de l'étude TSAR démontrant un gain faible de YONDELIS en termes de survie sans progression par rapport aux soins de support (différence absolue de 1,6 mois) et sans gain en survie globale	Collectivités
Spécialités à base de dacarbazine : DETICENE, DACARBAZINE LIPOMED, DACARBAZINE MEDAC Sanofi-Aventis France, Lipomed GMBH, Medac	Non	« <u>Sarcomes des tissus mous</u> de l'adulte » Dates de l'AMM : DETICENE : 24/10/1975 puis 12/12/1997 (procédure nationale) DACARBAZINE LIPOMED : 12/04/2010 (procédure décentralisée) DACARBAZINE MEDAC : 04/08/2014 (procédure nationale)	ND	Important	ND	Collectivités

*classe pharmaco-thérapeutique

De plus, les recommandations de l'ESMO 2018² ou celles du NCCN 2019⁴ citent d'autres options ne disposant pas d'une AMM, notamment des protocoles de chimiothérapie (association de la gemcitabine au docetaxel, à la vinorelbine ou à la dacarbazine) ou des monochimiothérapies (notamment gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, temozolomide).

07.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VOTRIENT sont les médicaments cités dans le tableau, à savoir en fonction de l'histologie du sarcome des tissus mous, la dacarbazine et, YONDELIS mais uniquement dans le léiomyosarcome.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non Si non pourquoi	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (15 juin 2010)	
Australie	Oui (novembre 2012)	
Autriche	Oui (22 juillet 2010)	
Belgique	Oui (1 ^{er} mars 2011)	
Bulgarie	Oui (mai 2011)	
Canada	Oui (novembre 2011)	
Corée	Oui (3 mai 2011)	
Danemark	Oui (1 ^{er} février 2011)	
Espagne	Oui (1 ^{er} avril 2011)	
Estonie	Oui (1 ^{er} octobre 2012)	
Etats-Unis	Oui (19 octobre 2009)	
Finlande	Oui (1 ^{er} janvier 2011)	
Grèce	Oui (4 novembre 2011)	
Irlande	Oui (1 ^{er} novembre 2010)	
Islande	Oui (1 ^{er} janvier 2011)	
Israël	Oui (janvier 2011)	
Italie	Oui (21 mai 2011)	
Japon	Oui (17 mars 2014)	
Lituanie	Oui (1 ^{er} novembre 2011)	
Luxembourg	Oui (1 ^{er} novembre 2010)	
Norvège	Oui (1 ^{er} février 2012)	
Nouvelle Zélande	Oui (avril 2012)	
Pays-Bas	Oui (1 ^{er} février 2011)	
Pologne	Oui (1 ^{er} mai 2013)	
Portugal	Oui (29 août 2011)	
République Tchèque	Oui (7 septembre 2011)	
Royaume Uni	Oui (28 février 2011)	
Slovaquie	Oui (1 ^{er} janvier 2011)	
Slovénie	Oui (15 novembre 2010)	
Suède	Oui (11 décembre 2010)	
Suisse	Oui (1 ^{er} novembre 2010)	
Taiwan	Oui (Q3 2012)	

09 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION DANS LE SARCOME

Date de l'avis (motif de la demande)	9 janvier 2013 Inscription dans une extension d'indication
Indication	« Traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. »
SMR (libellé)	Important dans l'indication avec un ISP faible
ASMR (libellé)	ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle
Etudes demandées	NA

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la réévaluation, le laboratoire a fourni 3 publications concernant :

- une analyse des données de qualité de vie⁵ issues de l'étude de phase III VEG110727 (PALETTE) déjà évaluée par la Commission dans son avis du 09/01/2013 ;
- une analyse rétrospective des données de 2 études⁶ déjà évaluées par la Commission (étude de phase II VEG20002 et étude de phase III VEG110727 PALETTE) ;
- une étude rétrospective réalisée chez des patients ayant reçu le pazopanib dans le cadre d'un programme d'accès précoce nominatif compassionnel (étude SPIRE⁷).

Le laboratoire a également fourni, uniquement sous forme d'abstract, des analyses en sous-groupes de l'étude de phase III VEG110727 (PALETTE), qui ne seront pas prises en compte dans cet avis.

10.1.1 Rappel des données cliniques (avis d'inscription du 9 janvier 2013) : étude de phase III VEG110727 (PALETTE)

Le dossier de demande d'inscription comportait :

- une étude de phase II (étude VEG20002) non comparative,
- une étude pivot de phase III (étude VEG110727) comparative versus placebo. Seule cette étude comparative sera rappelée ci-après.

L'efficacité et la tolérance du pazopanib (VOTRIENT) dans les sarcomes des tissus mous ont été évaluées dans une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Un total de 369 patients ayant un sarcome des tissus mous au stade avancé ont été randomisés pour recevoir soit du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour, soit du placebo.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âgé de plus de 18 ans,
- sarcome des tissus mous au stade métastatique,

⁵ Coens C, Van der Graaf W et al. Health-Related Quality-of-Life Results From PALETTE: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial of Pazopanib Versus Placebo in Patients With Soft Tissue Sarcoma Whose Disease Has Progressed During or After Prior Chemotherapy - A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Global Network Study (EORTC 62072). Cancer 2015, 121(17): 2933-41

⁶ Kasper B, Sleijfer S et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. Annals of oncology. 2014 ; 25 :719-724

⁷ Gelderblom H, Judson I et al. Treatment patterns and clinical outcomes with pazopanib in patients with advanced soft tissue sarcomas in a compassionate use setting: results of the SPIRE study. Acta Oncologica. 2017, 56(12) : 1769-75

- progression de la tumeur pendant ou dans les 6 mois après un traitement antérieur pour la maladie avancée (ou 12 mois pour les patients n'ayant reçu qu'un traitement (néo)adjuvant par voie systémique) parmi les lignes de traitements antérieurs, les patients devaient avoir reçu un traitement à base d'anthracyclines ainsi que les chimiothérapies habituellement disponibles,
- les patients pouvaient avoir reçu un maximum de 4 lignes de traitements systémiques antérieures pour leur maladie avancée, dont au maximum deux schémas d'association. Les traitements (néo)adjuvant et de maintenance ne rentraient pas dans ces critères, tumeur de haut grade de malignité ou de grade intermédiaire. Les tumeurs de bas grade étaient également autorisées si la progression de la maladie était documentée,
- une maladie mesurable selon les critères d'évaluation des tumeurs solides (critères RECIST v1.0),
- un indice initial de performance OMS de 0 ou 1, des fonctions d'organes acceptables.

Parmi les critères de non inclusion :

- les liposarcomes (tous les sous-types), tous les rhabdomyosarcomes qui n'étaient ni alvéolaires ni pléomorphiques, les chondrosarcomes, les ostéosarcomes, les tumeurs d'Ewing/PNET, les GIST, les dermatofibrosarcomes protuberans, les sarcomes myofibroblastiques inflammatoires, le mésothéliome malin et les tumeurs mésodermiques mixtes de l'utérus.
- des métastases cérébrales ou lepto-méningées

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie, ou le décès toutes causes.

Un scanner a été réalisé toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 12, puis toutes les 8 semaines par la suite. Leur lecture centralisée, en aveugle, a été confiée à des radiologues indépendants.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,6 mois (20 semaines) dans le groupe VOTRIENT versus 1,6 mois (7 semaines) dans le groupe placebo soit une différence absolue de 3 mois en faveur du groupe VOTRIENT; le Hazard Ratio (HR) ajusté en fonction de l'indice de performance OMS et du traitement systémique antérieur a été de 0,35 [0,26 - 0,48], $p < 0,001$.

Les résultats sur le critère principal étaient cohérents entre la population globale et celle des sous-groupes. Cependant, le sous-groupe histologique synoviosarcome n'a comporté que 38 patients au total avec un intervalle de confiance large du hazard ratio, par conséquent l'effet du traitement ne peut être considéré comme établi dans ce sous-groupe.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale, définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le décès, quelle qu'en soit la cause,
- la survie sans progression dans les 3 types histologiques suivants : le léiomyosarcome, le synoviosarcome et les « autres » types histologiques de sarcomes éligibles,
- le pourcentage de réponse, défini comme le pourcentage de patients ayant comme meilleure réponse globale une réponse complète (CR) ou partielle (PR) selon les critères RECIST v1.0, recueillie pendant la période comprise entre la première prise du traitement et la progression,
- le délai de réponse, défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la première preuve documentée de CR ou PR (selon le statut enregistré en premier),
- la durée de réponse, définie comme l'intervalle de temps entre la première preuve documentée de CR ou PR et la première documentation de progression de la maladie ou le décès, quelle qu'en soit la cause (selon l'événement qui survient en premier),
- la tolérance incluant les événements indésirables, les événements indésirables graves, et les modifications par rapport à l'entrée dans l'étude des signes vitaux, dont l'indice de performance OMS, des paramètres biologiques et de la fraction d'éjection du ventricule gauche,

- la qualité de vie des patients a également été évaluée en tant que critère exploratoire en utilisant la version 3 du questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) de l'EORTC à l'entrée dans l'étude puis aux semaines 4, 8 et 12. Le questionnaire du groupe EuroQol-5D (EQ-5D) a également été utilisé à l'entrée dans l'étude et à la semaine 4.

Résultats :

Un total de 369 patients a été inclus. L'âge médian des patients était de 55 ans (extrêmes : 18-83). Tous les patients inclus avaient un état général conservé avec un indice de performance OMS de 0 chez 48% et de 1 chez 52%. Quarante-vingt-dix-huit pour cent (98%) des sujets avaient préalablement reçu une anthracycline (doxorubicine), 70% de l'ifosfamide et 56% des sujets avaient reçu au moins deux lignes de chimiothérapie pour le stade avancé avant d'entrer dans l'étude.

La durée médiane de suivi des sujets (définie de la date de randomisation à la date du dernier contact ou décès) a été similaire dans les deux groupes de traitement (9,36 mois pour le groupe placebo et 10,04 mois dans le groupe VOTRIENT).

Tableau 1 : Etude VEG110727, Résultats d'efficacité globale dans le STS

Critères d'évaluation / population de l'étude	VOTRIENT	Placebo	HR (IC 95%)	Valeur du p bilatéral
Survie sans progression (critère de jugement principal)				
Population globale en ITT	N = 246	N = 123		
Médiane (semaines)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Léiomyosarcomes	N = 109	N = 49		
Médiane (semaines)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synoviosarcomes	N = 25	N = 13		
Médiane (semaines)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
"Autres STS"	N = 112	N = 61		
Médiane (semaines)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
Survie globale				
Population globale en ITT	N = 246	N = 123		
Médiane (mois)	12,6	10,7	0,87 [0,67 - 1,12]	0,256
Léiomyosarcomes*	N = 109	N = 49		
Médiane (mois)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Synoviosarcomes*	N = 25	N = 13		
Médiane (mois)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
"Autres STS"*	N = 112	N = 61		
Médiane (mois)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Pourcentage de réponse (CR + PR)				
%	4	0		
[IC 95 %]	[2,3 - 7,9]	[0,0 - 3,0]		
Durée de la réponse				
Médiane (semaines)	38,9			
[IC 95 %]	[16,7, 40,0]			

HR = Hazard ratio; ITT = Intention de Traiter; RC = Réponse complète ; RP = Réponse partielle.

* La survie globale pour les sous-groupes histologiques de STS respectifs (léiomyosarcome, synoviosarcome et "autres" STS) doit être interprétée avec prudence en raison du faible nombre de sujets et des intervalles de confiance larges

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,6 mois (20 semaines) dans le groupe VOTRIENT versus 1,6 mois (7 semaines) dans le groupe placebo soit une différence absolue de 3 mois en faveur du groupe VOTRIENT ; le Hazard Ratio (HR) ajusté en fonction de l'indice de performance OMS et du traitement systémique antérieur a été de 0,35 [0,26 - 0,48], p<0,001.

Les résultats sur le critère principal étaient cohérents entre la population globale et celle des sous-groupes. Cependant, le sous-groupe histologique synoviosarcome n'a comporté que 38 patients au total avec un intervalle de confiance large du hazard ratio, par conséquent l'effet du traitement ne peut être considéré comme établi dans ce sous-groupe.

Résultats sur les critères secondaires :

L'analyse finale de la survie globale effectuée à 76% (280/369) des évènements n'a montré aucune différence entre les deux groupes de traitement (HR =0,87, IC 95% [0,67 ; 1,12] p=0,256). Le pourcentage de réponse observé dans le groupe des patients traités par VOTRIENT a été de 4% et de 0% dans le groupe de patients recevant le placebo. Il s'agissait exclusivement de réponses partielles.

La durée médiane de réponse des patients ayant présenté une réponse partielle dans le groupe VOTRIENT a été de 38,9 semaines et le délai médian de réponse était de 8,4 semaines.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le score global de la qualité de vie. Cependant une détérioration a été observée 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 de 12 semaines de suivi de l'étude.

10.1.2 Nouvelles données

Le laboratoire a fourni dans son dossier une publication concernant une analyse rétrospective des données des patients traités par pazopanib issues de 2 études⁶ déjà évaluées par la Commission (étude de phase II VEG20002 non comparative et étude de phase III VEG110727 PALETTE versus placebo).

Compte tenu de l'objectif de cette analyse (caractérisation des patients répondeurs « à long terme » définis comme ayant une survie sans progression ≥ 6 mois et des survivants « à long terme » définis comme ayant une survie globale ≥ 18 mois), cette analyse rétrospective et non comparative n'est pas de nature à apporter des informations supplémentaires sur l'efficacité du pazopanib par rapport à la prise en charge.

010.2 Tolérance/Effets indésirables

10.2.1 Rappel des données cliniques (avis d'inscription du 9 janvier 2013) : étude de phase III VEG110727 (PALETTE)

Dans l'étude de phase III (PALETTE), les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 20% dans le groupe VOTRIENT versus 5% dans le groupe placebo. Ces événements étaient principalement des augmentations des ALAT, une dyspnée, un dysfonctionnement ventriculaire gauche, une hypertension artérielle et des vomissements dans le groupe pazopanib. L'incidence des événements indésirables de grades 3-4 a été plus élevée dans le groupe VOTRIENT (59%) que dans le groupe placebo (25%). Il s'agissait principalement de fatigue, de douleurs tumorales, d'hypertension artérielle, de diminution de l'appétit, de dyspnée et de diarrhée.

10.2.2 Nouvelles données

10.2.2.1 Données issues du RCP

Selon le RCP (rectificatif du 08/05/2018), les effets indésirables graves les plus importants identifiés dans les études dans le cancer du rein avancé ou dans le sarcome des tissus mous et rapportés chez < 1 % des patients traités étaient : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et infarctus cérébral, troubles de la fonction cardiaque, perforation et fistule gastro-intestinales, allongement de l'intervalle QT, Torsade de Pointes⁸ et hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales et cérébrales. D'autres effets indésirables graves importants identifiés dans les études STS ont inclus des événements thromboemboliques veineux, un dysfonctionnement du ventricule gauche et des cas

⁸ Événement indésirable ajouté

de pneumothorax.

Les événements d'issue fatale considérés comme possiblement liés au pazopanib, incluaient : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie pulmonaire/hémoptysie, fonction hépatique anormale, perforation intestinale et accident vasculaire cérébral ischémique.

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 10 % des patients) et de tout grade ont notamment été : diarrhée, modification de la couleur des cheveux, hypopigmentation cutanée, rash exfoliatif, hypertension artérielle, nausées, céphalées, fatigue, anorexie, vomissement, dysgueusie, stomatite, perte de poids, douleur, élévation de l'alanine aminotransférase et élévation de l'aspartate aminotransférase.

Depuis la précédente évaluation (septembre 2015), plusieurs rubriques du RCP ont été modifiées, notamment :

- la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour ajouter des informations sur :
 - les effets hépatiques : « Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent être plus à risque de présenter une augmentation légère ($> 3 \times \text{LSN}$) à sévère ($> 8 \times \text{LSN}$) des ALAT. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont également un risque accru d'élévations des ALAT associées au pazopanib. La fonction hépatique doit être surveillée chez tous les sujets recevant du pazopanib, quels que soient le génotype ou l'âge (voir rubrique 5.1 du RCP)⁹. »
 - l'atteinte pulmonaire et les pneumopathies interstitielles : « Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec pazopanib (voir rubrique 4.8 du RCP). Les patients devront être surveillés afin de détecter des symptômes pulmonaires pouvant indiquer une atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles et le traitement par pazopanib devra être arrêté chez les patients développant ces pathologies. »
- la rubrique 4.6 « Fertilité, grossesse et allaitement » pour ajouter une information sur la contraception : « Les patients masculins (y compris ceux ayant eu une vasectomie) doivent utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par pazopanib et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de pazopanib pour éviter toute exposition potentielle au médicament à leurs partenaires enceintes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer. »
- la rubrique 4.8 « Effets indésirables » :
 - o la fréquence de la micro-angiopathie thrombotique (incluant un purpura thrombotique thrombocytopénique et un syndrome hémolytique urémique) est passée de rare à peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$)
 - o l'atteinte pulmonaire / pneumopathie interstitielles a été ajoutée avec une fréquence rare.

A la demande des Autorités de santé, deux thèmes ont été analysés :

- exploration du lien entre les propriétés anti-VEGF du pazopanib et la survenue de syndrome de Stevens Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et d'érythème multiforme
- cas de pharmacovigilance fatals.

L'analyse des données n'a pas mis en évidence de risque additionnel nécessitant de modifier le RCP ou le rapport bénéfice/risque global.

L'épanchement péricardique et/ou tamponnade cardiaque et les événements d'épanchement pleural feront l'objet d'une analyse dans le prochain PSUR.

⁹ « Dans une méta-analyse de pharmacogénétique sur les données issues de 31 études cliniques au cours desquelles le pazopanib était administré soit en monothérapie soit en association avec d'autres agents, une élévation des ALAT $> 5 \times \text{LSN}$ (NCI CTC Grade 3) est survenue chez 19 % des porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et chez 10 % des non porteurs. Dans cet ensemble de données, 133/2235 des patients (6 %) étaient porteurs de l'allèle HLA-B*5701. »

10.2.2.2 Données issues du PGR

Il n'y a pas eu de changement dans les risques identifiés importants, potentiels importants ou les informations manquantes importantes depuis la dernière évaluation de cette spécialité par la Commission en septembre 2015.

Risques identifiés importants	Dysfonction hépatique Hémorragie pulmonaire Saignement gastro-intestinal Hémorragie cérébrale Perforation et fistule gastro-intestinales Arythmie cardiaque Ischémie cardiaque Événements ischémiques cérébro-vasculaires Hypertension Hypothyroïdie Diarrhée* Fatigue/Asthénie* Hypoglycémie* Altération de la cicatrisation Protéinurie* Thrombocytopénie* Leucopénie et Neutropénie* Infections (avec ou sans neutropénie) Dysfonction cardiaque Événements thromboemboliques veineux* Pneumothorax* Pancréatite* Microangiopathie thrombotique Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible Erythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)* Détachement ou déchirure de la rétine Pneumopathie interstitielle Inhibition de P-gp et BCRP par des médicaments co-administrés Utilisation concomitante de pazopanib et de simvastatine (inhibiteurs de 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme A) Utilisation concomitante de pazopanib et de substrats de UGT1A1* Médicaments augmentant le pH gastrique
Risques potentiels importants	Effets sur la reproduction Potentiel de cancérogénicité* Utilisation hors-AMM chez l'adulte* Utilisation hors-AMM chez l'enfant Utilisation en combinaison avec d'autres thérapies anticancéreuses systémiques* Ostéonécrose de la mâchoire** Interactions médicamenteuses avec des substrats du cytochrome P450 Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs du cytochrome P3A4 Effet de l'alimentation Traitement concomitant avec des inducteurs du cytochrome P3A4 Interactions médicamenteuses avec des substrats de P-gp et BCRP Interactions médicamenteuses liées à l'inhibition de OATP1B1 par le pazopanib*
Manque d'information	Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère

* Risques bien caractérisés et documentés, qui ne feront plus l'objet d'une analyse systématique dans les prochains PSUR et PGR, sauf en cas de signal détecté dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine (identification de nouvelles informations de sécurité ou modification des informations de sécurité disponibles).

** La revue des cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'a pas permis d'établir une relation de causalité évidente entre l'événement Ostéonécrose de la mâchoire et le pazopanib (du fait de la prise antérieure ou concomitante de bisphosphonate ou de denosumab). Des questionnaires spécifiques sont utilisés afin de documenter au mieux les cas d'ostéonécrose de la mâchoire, dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine.

010.3 Qualité de vie

10.3.1 Rappel des données cliniques (avis d'inscription du 9 janvier 2013) : étude de phase III VEG110727 (PALETTE)

Dans l'étude de phase III en double-aveugle versus placebo, la qualité de vie des patients a été évaluée en tant que critère exploratoire en utilisant la version 3 du questionnaire de qualité de vie (QLQ-C30) de l'EORTC à l'entrée dans l'étude puis aux semaines 4, 8 et 12. Le questionnaire du groupe EuroQol-5D (EQ-5D) a également été utilisé à l'entrée dans l'étude et à la semaine 4.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur le score global de la qualité de vie. Cependant une détérioration a été observée 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 de 12 semaines de suivi de l'étude.

10.3.2 Nouvelles données

Le laboratoire a fourni une publication portant sur une analyse des données de qualité de vie⁵ issues de l'étude de phase III VEG110727 (PALETTE). Cette analyse ne sera pas détaillée dans la mesure où ces données de qualité de vie ont déjà été prises en compte par la Commission dans son avis du 09/01/2013 et sont rappelées ci-dessus.

010.4 Données d'utilisation/de prescription

► IMS

Les données de prescription de VOTRIENT ne peuvent pas être documentées à partir du panel de prescription Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine compte tenu des conditions de prescription (médicament à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes et services en cancérologie, hématologie et oncologie médicale).

► Etude observationnelle

Le laboratoire a fourni une étude rétrospective⁷ SPIRE évaluant les schémas de traitement et les données cliniques de patients atteints de sarcome des tissus mous avancés ayant reçu le pazopanib dans le cadre d'un programme d'accès précoce nominatif compassionnel dans 6 pays (Australie, Grèce, Israël, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni) entre le 26 août 2011 et le 1^{er} août 2013.

L'objectif principal de l'étude SPIRE était de décrire le nombre et le type de traitement reçus avant et après le pazopanib ainsi que de déterminer la durée de traitement par pazopanib. Parmi les 531 patients ayant reçu au moins une dose de pazopanib dans le cadre du programme d'accès, l'étude SPIRE a comporté 211 patients atteints de sarcome des tissus mous avancés ayant des caractéristiques comparables à celle des patients de l'étude PALETTE.

Compte tenu du caractère rétrospectif et de données issues d'un sous-groupe de patients traités par pazopanib dans le cadre d'un programme d'accès (211/531 patients), les données de cette étude ne seront pas rapportées dans cet avis.

010.5 Résumé & discussion

Dans son indication relative au traitement des patients adultes ayant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant, VOTRIENT (pazopanib) a été examiné par la Commission en 2013 et a obtenu un

SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle (avis du 9 janvier 2013).

Tenant compte de ses conclusions relatives à la réévaluation récente (mai 2018) d'un comparateur cliniquement pertinent de VOTRIENT dans le sarcome des tissus mous : YONDELIS (trabectédine) [SMR faible et ASMR V par rapport aux soins de support uniquement au stade avancé, avis du 16 mai 2018], la Commission a souhaité réévaluer VOTRIENT dans son indication du sarcome des tissus mous.

A l'appui de cette réévaluation, le laboratoire a fourni des nouvelles publications portant sur des études déjà analysées par la Commission ainsi qu'une étude observationnelle rétrospective dans le cadre d'un usage compassionnel dans 6 pays n'incluant pas la France. Ces données n'apportent pas d'information supplémentaire pour étayer l'apport thérapeutique de VOTRIENT (pazopanib) dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés.

Dans la seule étude de phase III VEG110727 (PALETTE) disponible pour évaluer l'effet du traitement par VOTRIENT (pazopanib), la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,6 mois avec VOTRIENT (pazopanib) et 1,6 mois dans le groupe placebo avec un Hazard Ratio ajusté en fonction de l'indice de performance OMS et du traitement antérieur de 0,35 IC_{95%} [0,26 - 0,48], $p < 0,001$. Si l'AMM de VOTRIENT a été octroyée dans certains sous-types histologiques (voir rubrique 5.1 du RCP), la Commission rappelle que, le sous-groupe histologique synoviosarcome n'a comporté que 38 patients au total avec un intervalle de confiance du hazard ratio large, par conséquent l'effet du traitement ne peut être considéré comme établi dans ce sous-groupe.

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), cf. PGR. 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 données de qualité de vie sont difficilement interprétables en raison de leur caractère exploratoire et dans la mesure où elles n'ont été évaluées qu'à court terme (12 semaines).

Aucune nouvelle étude clinique comparative n'est disponible depuis l'évaluation par la Commission en 2013 afin de démontrer un intérêt sur la survie globale et/ou sur la qualité de vie qui sont les objectifs primordiaux à ce stade de la maladie.

Considérant les données d'efficacité et de tolérance disponibles, VOTRIENT (pazopanib) n'a pas démontré d'impact sur la morbi-mortalité dans la stratégie thérapeutique. En effet, aucun bénéfice sur la mortalité n'est à ce jour démontré, ni versus placebo (étude de phase III VEG110727 / PALETTE), ni versus les autres alternatives disponibles [dacarbazine ou YONDELIS (trabectédine) selon l'histologie] en l'absence de comparaison directe.

En conséquence, VOTRIENT (pazopanib) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

010.6 Programme d'études

Le laboratoire indique dans son dossier qu'aucune étude évaluant VOTRIENT n'est en cours ou à venir dans le sarcome des tissus mous chez l'adulte.

En France, la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient ayant un sarcome des tissus mous est discutée au sein d'un comité pluridisciplinaire d'un centre de référence régional du réseau sarcome, NETSARC.

Au stade métastatique, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs peu chimiosensibles pour lesquelles un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide, et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association.

En deuxième ligne, avant l'arrivée de YONDELIS, la dacarbazine pouvait être utilisée éventuellement en association à la gemcitabine. Une étude¹⁰ de phase II récente a évalué l'intérêt de l'association par rapport à la dacarbazine seule en termes de survie globale et de survie sans progression. Le choix des monothérapies par rapport aux associations se fait en fonction du profil du patient et un consensus des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté¹¹ précise que « la qualité de vie prime sur l'obtention d'une réponse objective et l'administration séquentielle des drogues les plus efficaces doit être préférée à leur administration concomitante. »

Place de VOTRIENT dans la stratégie thérapeutique

A ce jour, aucune comparaison autre qu'au placebo n'est disponible pour VOTRIENT (pazopanib), en particulier dans les léiomyosarcomes avancés.

VOTRIENT (pazopanib) 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 (neo) adjuvant. Néanmoins, la Commission considère que sa place est difficile à préciser faute de comparaison aux alternatives disponibles [dacarbazine ou YONDELIS (trabectedine) selon l'histologie] dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés, chez les patients qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

Par ailleurs, la Commission rappelle que l'effet du traitement dans le sous-groupe histologique synoviosarcome (n = 38) ne peut être considéré comme établi.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

¹⁰ García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol 2011; 29: 2528-33

¹¹ Réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine, d'Alsace, de Bourgogne et de Franche-Comté. Referentiel Sarcomes des Tissus Mous (STM) des membres. Mai 2014. Disponible au http://www.reseau-carol.fr/images/mediatech/Sarcome_Tissus_mous_des_membres2014.pdf

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

012.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les sarcomes des tissus mous au stade avancé sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la monothérapie par VOTRIENT (pazopanib) est moyen au regard des données cliniques disponibles et en particulier du fait :
 - d'un gain de faible pertinence clinique (+ 3 mois) sur la survie sans progression versus placebo (médianes de 4,6 mois versus 1,6 mois, HR=0,35 IC_{95%} [0,26 - 0,48], p<0,001) sans amélioration sur la survie globale,
 - du profil de tolérance notamment marqué par une toxicité hépatique, digestive et cardiovasculaire (cf. Plan de Gestion des Risques).
- ▶ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses disposant d'une AMM après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique (ou dans les 12 mois suivant un traitement (neo)adjuvant).
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention et plus après échec d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines ou d'ifosfamide (cf. paragraphe 011).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du sarcome des tissus mous au stade avancé en échec à une chimiothérapie,
 - de sa faible prévalence/incidence,
 - du besoin médical,
 - de l'absence de réponse au besoin identifié (pas d'impact sur la morbi-mortalité ni sur la qualité de vie),
 - l'impact sur l'organisation des soins non documenté,
- VOTRIENT (pazopanib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VOTRIENT (pazopanib) est modéré dans l'indication de l'AMM.

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Tenant compte :

- des données d'efficacité déjà évaluées démontrant un gain absolu de 3 mois en survie sans progression versus placebo (4,6 mois versus 1,6 mois) de faible pertinence clinique,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité hépatique, digestive et cardiovasculaire (avec 59% des patients ayant eu au moins des événements indésirables de grades 3-4 avec VOTRIENT versus 25% dans le groupe placebo),
- de l'absence de données comparatives démontrant un bénéfice sur la survie globale et/ou sur la qualité de vie, qui sont les objectifs primordiaux, en particulier à ce stade avancé du sarcome des tissus mous,

la Commission considère que VOTRIENT (pazopanib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du sarcome des tissus mous au stade avancé, après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique ou après progression dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes présentant des sous types histologiques spécifiques de Sarcome des Tissus Mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous types histologiques de STS (voir rubrique 5.1 du RCP) » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.