

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sunitinib

**SUTENT 12,5 mg, 25 mg et
50 mg,**

gélule

Réévaluation à la demande de la CT / sur
saisine ministérielle

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Tumeur neuroendocrine du pancréas (PNET)
- Chez l'adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans le « traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »

Place dans la stratégie thérapeutique	SUTENT constitue un traitement de première ou seconde intention. Cependant, et comme à l'issue du premier examen, le faible niveau de preuve de la démonstration de son efficacité dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées avec progression, ne permet pas de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge.
Population cible	La population cible est estimée à 170 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralité sur la maladie	4
2.2 Prise en charge actuelle	4
2.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données	6
3.1 Données disponibles	6
3.2 Synthèse des données d'efficacité	6
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21/09/2011)	6
3.2.2 Protocole A6181202	7
3.3 Profil de tolérance	9
3.3.1 Données disponibles dans les études cliniques	9
3.3.2 Les données du PGR	9
3.3.3 Les données du PSUR	9
3.3.4 Les données du RCP	10
3.4 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT	10
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	14
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.5 Population cible	15
5.6 Demande de données	15
5.7 Autres recommandations de la Commission	15

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Réévaluation
Cadre	Le 21 septembre 2011, à la demande de la DGS, la Commission de Transparence a souhaité que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact de SUTENT à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécable ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbi-mortalité à deux ans.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	sunitinib (L01EX01) SUTENT 12,5 mg, gélule – 28 plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène PVC de 1 gélule (CIP : 34009 382 102 2 4) SUTENT 25 mg, gélule – 28 plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène PVC de 1 gélule (CIP : 34009 382 103 9 2) SUTENT 50 mg, gélule – 28 plaquettes thermoformées polychlorotrifluoroéthylène PVC de 1 gélule (CIP : 34009 382 104 5 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER SAS
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/07/2006 Date des rectificatifs et teneur : 11/01/2007 et 01/01/2011
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	37,5 mg, par voie orale, à raison d'une prise quotidienne, sans fenêtre thérapeutique préétablie. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur des tyrosine kinases.
Mécanisme d'action	Un effet antitumoral direct bloquant la prolifération cellulaire et un effet antitumoral associé à une action anti-angiogénèse.
Information au niveau international*	– Pour l'Europe : dans la population de l'AMM, SUTENT est pris en charge au Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique Espagne et Italie.

	– Pour les Etats-Unis : dans le « traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), progressives et bien différenciées chez l'adulte atteint de maladie localement avancée ou métastatique non résécable. »
Autres indications de l'AMM	– Traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) – Traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué SUTENT (sunitinib) dans le « traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas » et a octroyé un SMR modéré et une ASMR V (avis du 21/09/2011). SUTENT a un SMR important chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques » (avis de réinscription du 16/12/2015).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 12 juillet 2023. – Date d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Non

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralité sur la maladie

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) du pancréas sont des tumeurs d'évolution variable mais souvent lente, y compris au stade métastatique, dont la gravité peut être liée à des sécrétions hormonales variées (insuline, gastrine, VIP...) pour environ 30% d'entre-elles.

2.2 Prise en charge actuelle

Lorsqu'elles ne sont pas résécables la stratégie thérapeutique est décidée au cas par cas en RCP dédiées (RENATEN). La prise en charge dépend notamment du type de sécrétion, de la progression et du volume tumoral, du grade ainsi que du terrain et des organes cibles atteints.

Selon le TNCD (2020)¹ la surveillance simple peut être une option en cas de faible volume non progressif ; les analogues de la somatostatine sont le traitement de première intention ; en deuxième ligne une chimiothérapie cytotoxique parmi plusieurs possibles est proposée ; au-delà peuvent être proposés d'autres protocoles de chimiothérapies ou des thérapies ciblées (sunitinib ou évérolimus) ainsi que la radiothérapie vectorisée. A toutes les étapes une réduction tumorale par traitement loco-régional (chimio-embolisation, radiofréquence) voire chirurgical doit être rediscutée. Une transplantation hépatique est exceptionnellement possible en cas de métastases hépatiques isolées.

¹ Thésaurus national de Cancérologie Digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Mise à jour du 06/04/2020.

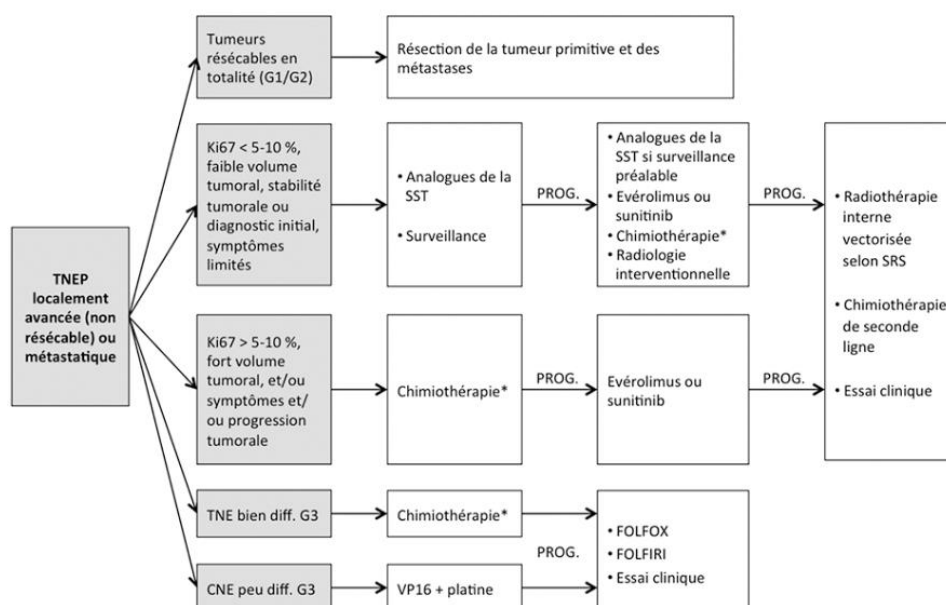


Figure 1: Algorithme de prise en charge thérapeutique des TNEP localement avancées ou métastatiques selon l'ENTS

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur mTOR				
AFINITOR (évérolimus) Novartis Pharma	Traitement des tumeurs neuroendo- crines d'origine pancréatique non ré- sécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec pro- gression de la maladie chez l'adulte	RI : 6 janvier 2016	Important	/
		Inscription : 28 mars 2012	Important	ASMR IV dans la prise en charge. AFINITOR apporte une ASMR mi- neure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge thé- rapeutique.
Cytotoxique				
STREPTOZOCINE KEOCYT (streptozocine) Keocyt	Traitement systémique des patients adultes atteints de tumeurs neuroen- docrines bien différenciées G1 ou G2, avancées ou métastatiques, évolu- tives et/ou symptomatiques, inopé- rables, d'origine pancréatique, en association avec le 5-Fluorouracile	07/11/2018 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à la spécialité déjà in- scrite ZANOSAR.

Des cytotoxiques sont également utilisés principalement dans le cadre d'associations (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21/09/2011 de la spécialité SUTENT (sunitinib)) :

- adriamycine (ADRIBLASTINE) et ses génériques ;
- streptozocine (ZANOSAR) ;
- fluoro-uracil (FLURO URACIL ICN) et ses génériques.

➔ Traitements non-médicamenteux

Radiothérapie vectorisée.

Réduction tumorale par traitement loco-régional, voire chirurgical.

Transplantation hépatique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de SUTENT (sunitinib) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte avait principalement reposé sur une étude de phase III (étude A6181111) comparative, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 171 patients dont l'objectif principal était de confirmer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par sunitinib chez les patients atteints d'une tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET), avancée/métastatique, bien différenciée et non résécable. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 21/09/2011 sont rappelés ci-dessous.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont une étude de phase IV non comparative (Protocole A6181202) ainsi qu'une EPI réalisée à partir d'une cohorte historique issue d'un registre (OPALINE) et l'actualisation des données de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21/09/2011)

« Une étude randomisée a comparé en double aveugle sunitinib au placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable avancée. Plus de deux tiers (70%) des patients avaient reçu une ou deux thérapies antérieures systémiques.

Les résultats disponibles sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée à 81 événements alors que le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire à 130 événements de survie sans progression et une analyse finale à 260 événements. L'arrêt prématuré de l'essai a été décidé par le comité de surveillance de l'étude.

Ces 81 événements ont été observés chez 171 patients d'âge médian 56 ans, dont 53 (30%) était en première ligne de traitement, dont environ la moitié avaient une tumeur non fonctionnelle et 92% des métastases hépatiques.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 11,4 mois dans le groupe sunitinib versus 5,5 mois dans le groupe placebo (HR=0,418 [IC à 95% (0,263 ; 0,662)]. Les données de survie

globale n'étaient pas matures au moment de l'analyse (peu d'événement ont été enregistrés). Il y a eu 9 décès dans le bras sunitinib et 21 décès dans le bras placebo.

Le pourcentage de réponse objective a été de 9,3 % dans le groupe sunitinib versus 0% dans le groupe placebo (deux patients ont eu une réponse complète et six patients ont eu une réponse partielle).

L'analyse des résultats de qualité de vie à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'a pas montré de détérioration dans le groupe sunitinib par rapport au placebo hormis une aggravation de la diarrhée à tous les cycles et une aggravation de l'insomnie aux cycles 2 à 7. La principale toxicité observée dans le groupe sunitinib a été hématologique (neutropénie) et digestive (diarrhée).

L'actualisation des données de tolérance dans les autres indications fait état d'un risque d'ostéonécrose de la mâchoire (Afssaps - 30 décembre 2010) qui doit particulièrement être pris en considération chez les patients ayant reçu précédemment ou traités de façon concomitante par des bisphosphonates, et qui justifie un examen et des soins buccodentaires avant un traitement par SUTENT.

Au total les données de comparaison de sunitinib versus placebo dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas au stade avancé reposent sur une seule étude dont les résultats sont issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole et qui suggèrent une amélioration de la survie sans progression sous sunitinib. Du fait des insuffisances méthodologiques, le niveau de preuve de cet essai reste faible ».

3.2.2 Protocole A6181202

Il s'agit d'une étude de phase IV non comparative, multicentrique réalisée entre 2012 et 2016 dont l'objectif était de confirmer l'efficacité et la tolérance sunitinib de l'étude de phase III (A6181111) chez 106 patients, dont 61 naïfs de traitement, atteints d'une tumeur neuroendocrine du pancréas (pNET), avancée/métastatique, bien différenciée et non résécable. Les deux groupes (naïfs et non naïfs) ont été comparés à titre purement descriptif.

Les patients ont reçu 37,5 mg de sunitinib par voie orale une fois par jour, selon un schéma posologique quotidien continu. Une analyse a été faite dans deux sous-groupes : patients naïfs de traitement (N = 61) et patients précédemment traités, ayant progressé au cours ou après un traitement précédent.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes de traitement. Au moment de l'analyse (cut off le 19 mars 2016), 29 (27,4 %) patients étaient décédés au cours de l'étude et 68 patients étaient toujours dans l'étude.

Critère de jugements de l'étude

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression mesurée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.0 qui a été de 13,2 mois (IC 95% [10,9 ; 16,7]).

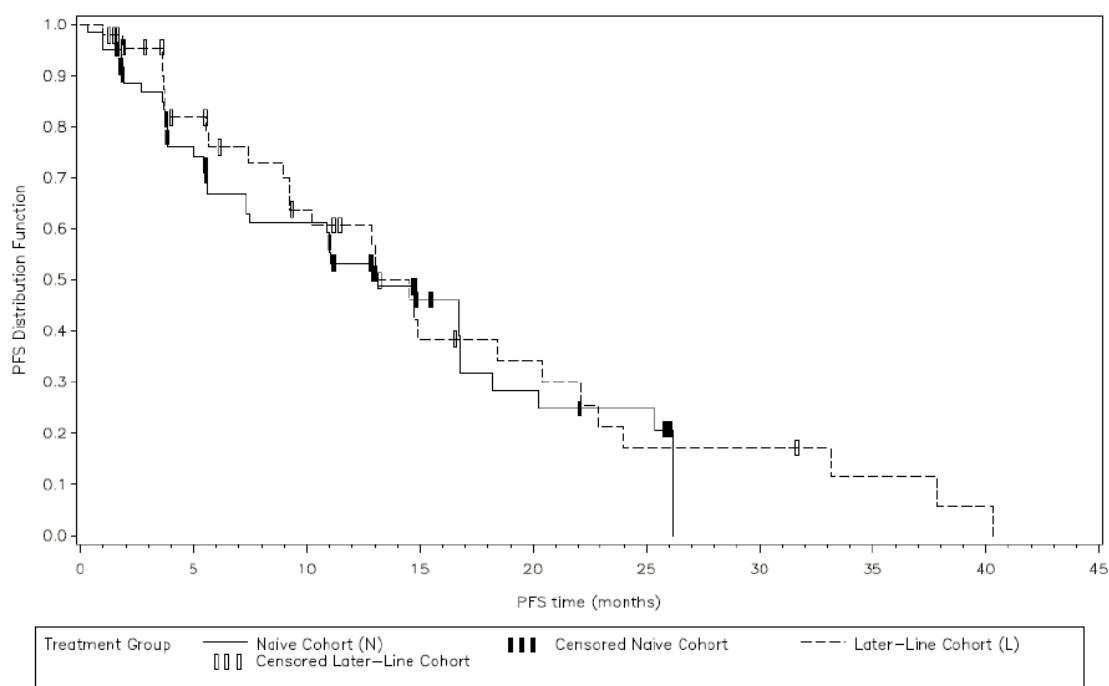


Figure 2: Survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST des patients naïfs de traitements et des patients précédemment traités (FAS)

Source : Figure 1 de l'étude A6181202

Les critères de jugement secondaires ont été :

- La survie sans progression évaluée par le comité de revue indépendant (revue radiologique),
- Le temps jusqu'à progression tumorale,
- La survie globale (non mature à la date de cut-off et a été estimée à 38 mois)
- Le taux de réponses objectives,
- La durée de réponse
- Le délai de réponse
- La tolérance
- La qualité de vie

Les résultats sont cohérents avec ceux décrits dans l'avis de SUTENT de la Commission du 21/09/2011.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été mesurée dans l'études de phase IV dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30. Les maladies neuroendocriniennes et les symptômes liés au traitement ont été mesurés à l'aide des questionnaires QLQ-Gastrointestinal NET-21 (EORTC QLQG.I.NET21). Une baisse des scores de qualité de vie a été observée dans les deux cohortes à partir du cycle 10 et jusqu'à la visite de fin d'étude.

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données disponibles dans les études cliniques

3.3.1.1 Données de l'étude de phase IV- Protocole A6181202

La tolérance a été évaluée chez 106 patients, 90 ont reçu le traitement pendant au moins trois mois avec durée médiane de traitement de 357,5 jours.

Les EI les plus fréquents (signalés chez $\geq 30\%$ des patients) ont été la neutropénie (53,8%), la diarrhée (46,2%), la leucopénie (43,4%), la thrombopénie (30,2 %) et le syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire (31,1%). Les EI de grade 3/4 toutes causes confondues les plus fréquents (signalés chez $\geq 5\%$ des patients) ont été la neutropénie (21,7 %), la diarrhée (9,4 %), la thrombopénie (7,5 %), le syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire (6,6 %), la leucopénie (6,6 %) et l'hypertension (5,7 %). L'EI de grade 5 décrit correspond à la progression de la maladie (3,8 %).

3.3.1.2 Données de l'étude post-inscription : étude OPALINE

Les événements indésirables possiblement reliés au traitement pour sunitinib (N=23) sont : diarrhées (25,0%) patients), neutropénies (22,2%) patients), douleurs abdominales hautes (11,1%) et dysgueusies (11,1%).

Des EIG de grade 3 ou ≥ 4 suspectés d'être liés au traitement ont été rapportés pour sunitinib : cytolyse hépatique de grade 3 conduisant à un arrêt définitif du traitement.

Aucun EI ayant entraîné le décès des patients n'est survenu sous un traitement par thérapie ciblée.

3.3.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du Plan de gestion des Risques (PGR) de SUTENT (sunitinib) a été actualisé (version 17.1 du 27 février 2019) et est présenté dans le tableau ci-dessous

Risque important identifié	– Cardiotoxicité • Torsade de pointes • Dysfonctionnement ventriculaire gauche/insuffisance cardiaque • Événements péricardiques • Événements ischémiques cardiaques – Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible – Insuffisance hépatique – Ostéonécrose de la mâchoire – Effets indésirables cutanés graves – Insuffisance rénale
Risque important potentiel	– Cancérogénicité
Information manquante	– Affections hépatiques graves

3.3.3 Les données du PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant les périodes du 01 mai 2015 au 30 avril 2020. La surveillance de SUTENT (sunitinib) doit être maintenue chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

3.3.4 Les données du RCP

« 4.8. Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves associés au sunitinib, dont certains d'issue fatale, sont l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la perforation gastrointestinale et les hémorragies (par exemple, hémorragie des voies respiratoires, gastrointestinale, tumorale, des voies urinaires ou cérébrale). Les effets indésirables les plus fréquents de tout grade (survenus chez des patients au cours des essais d'enregistrement RCC, GIST et pNET) ont inclus la diminution de l'appétit, les troubles du goût, l'hypertension, la fatigue, les affections gastro-intestinales (tels que diarrhée, nausées, stomatite, dyspepsie et vomissements), la décoloration de la peau et le syndrome d'érythrodyesthésie palmo-plantaire. Ces symptômes peuvent diminuer avec la poursuite du traitement. Une hypothyroïdie peut se développer en cours de traitement. Des troubles hématologiques (tels que neutropénie, thrombocytopénie et anémie) sont parmi les effets indésirables rapportés le plus fréquemment avec le médicament. Les événements d'issue fatale autres que ceux qui sont énumérés dans la rubrique 4.4 du RCP ou dans la rubrique 4.8 du RCP, considérés comme pouvant être liés au sunitinib, ont été : défaillance multi-viscérale, coagulation intravasculaire disséminée, hémorragie péritonéale, insuffisance surrénalienne, pneumothorax, choc et mort subite. »

3.4 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la CT

Rappel de la demande

À la suite de la demande formulée par la DGS, la Commission de Transparence a souhaité dans son avis du 21 septembre 2011 que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact de SUTENT à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrine du pancréas, non résécable ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, **comparativement** aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de **morbi-mortalité** à deux ans.

Etude OPALINE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et multicentrique, réalisée en France au cours de 24 mois à partir d'une cohorte historique issue d'un registre.

L'objectif principal était de décrire l'évolution, en vie réelle, des patients traités (thérapies ciblées et autres traitements) pour une tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable ou métastatique, bien différenciée avec progression de la maladie chez l'adulte, en matière de morbi-mortalité à 2 ans.

L'étude a été réalisée chez 134 patients de plus de 18 ans traités par une thérapie ciblée (sunitinib, évérolimus), ou par d'autres traitements (interféron, ou radiothérapie métabolique, ou chimiothérapie ou analogue de la somatostatine). Aucune consultation n'a été imposée par le protocole de cette étude observationnelle, les modalités de suivi et de traitement sont restées à l'appréciation du médecin.

Deux groupes de patients ont été constitués à partir du registre :

- le groupe « **thérapies ciblées** » (N=55), 2 sous-groupes : évérolimus (32/55), sunitinib (23/55)
- le groupe « **autres traitements** » (N=79), 4 sous-groupes de traitements les plus fréquemment prescrits : chimiothérapie (50/79), analogues de la somatostatine (28/79), interféron-alpha, radiothérapie métabolique (1/79).

Les principaux critères d'évaluation ont été :

- **Taux de survie sans progression à 2 ans** : le délai entre l'initiation du traitement et la date de la première progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause.
- **Taux de survie globale à 2 ans** : le délai entre l'initiation du traitement et le décès quelle qu'en soit la cause.
- **Tolérance des traitements** : les arrêts de traitements et leurs motifs, les événements indésirables et les complications

Les objectifs secondaires ont été de décrire les caractéristiques de la population rejointe et la prise en charge (types de traitement, schémas thérapeutiques et modalités de prescription) des patients traités pour une tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable ou métastatique, bien différenciée avec progression de la maladie chez l'adulte.

Population de l'étude

Les analyses ont été principalement réalisées sur 2 populations d'analyse :

- La **population de tolérance** qui comprend l'ensemble des patients inclus dans l'étude ayant reçu au moins une dose du traitement documentée (la date d'initiation renseignée) dans le cadre du suivi prospectif de l'étude (thérapie ciblée ou autre traitement).
- La **population de référence** qui inclut les patients répondant aux critères d'éligibilité et ayant reçu au moins une dose du traitement documentée au cours du suivi prospectif dans le cadre de l'étude (thérapie ciblée ou autre traitement).

À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 65,3 ans, 60% étaient des hommes, 70% avaient des comorbidités dont l'hypertension artérielle, le diabète, ou encore l'hypercholestérolémie, et près de 95% avaient des métastases (127/134), majoritairement avec une localisation hépatique (120/127).

Les patients traités par une thérapie ciblée à l'inclusion avaient majoritairement déjà reçu au moins une ligne de traitement antérieur (85,5%) et plus d'un quart d'entre eux avaient reçu jusqu'à au moins 3 lignes de traitement antérieur.

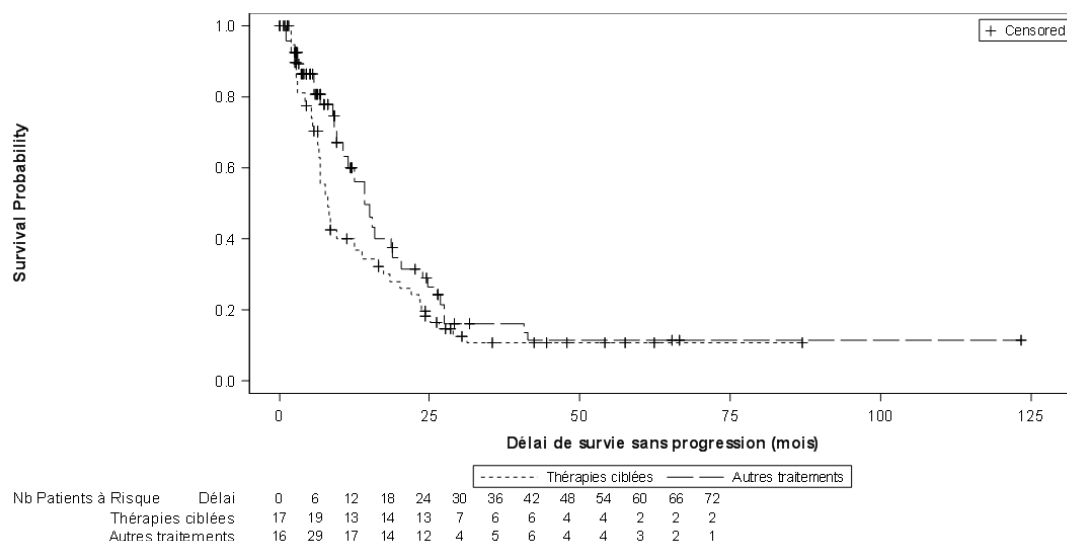
Résultats

– Survie sans progression à 2ans

Dans la population de référence, la durée médiane de survie sans progression de la maladie a été estimée à 12,6 mois [IC95% : 8,4-16,5] avec un taux de survie à 2 ans estimé à 25,7% (ET : 5,2% ; IC95% : 16,2-36,2).

Dans le groupe « thérapie ciblée » la médiane de survie sans progression a été estimée à 8,2 mois [IC95% : 5,6-16,5] avec un taux de survie à 2 ans de 19,9% [ET : 6,4% ; IC95% : 9,2-33,4] versus 14,2 mois [IC95% : 9,5-20,4] avec un taux de survie à 2 ans de 29,0% [ET : 8,0% ; IC95% : 14,7-45,0] dans le groupe « Autres traitements ».

Dans le sous-groupe, évérolimus (N=32) / sunitinib (N=23), le taux de survie à 24 mois a été de 26,5% pour évérolimus vs 19,3% pour sunitinib.



— Survie globale à 2ans

Une estimation de la survie globale a été également réalisée post-hoc à partir de la date du diagnostic de la maladie : la durée médiane était de 176 mois (190 mois en cas de thérapie ciblée en première ou deuxième ligne).

Résultats des objectifs secondaires :

— Caractéristiques des patients

cf. Population de l'étude

— Prise en charge des patients

Le traitement a été modifié au cours des 2 ans de suivi prospectif pour 83,6% de patients (112/134) ; 78,3% des patients recevant sunitinib n'ont pas changé de dose au cours du suivi ; 50,0% des modifications de dose ont été des diminutions ; 2 des 3 diminutions étaient consécutives à un effet indésirable.

Au cours du suivi prospectif, les patients ont reçu en moyenne 2 lignes de traitement avec parfois des modifications de traitement. A la fin de l'étude, 69 patients inclus dans la population de référence ont reçu une thérapie ciblée, 49 ont reçu de l'évérolimus et 35 patients ont reçu du sunitinib. Ces thérapies ciblées étaient généralement données en monothérapie (81,6% de l'évérolimus (40/49) et 82,9% du sunitinib (29/35) ou en association avec des analogues de la somatostatine (évérilimus 11/49 [22,4%] patients et sunitinib 7/35 [20,0%] patients).

Au total, on ne dispose pas de données sur la morbi-mortalité et les données présentées ne permettent pas de comparer les traitements comme attendues par la DGS.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

SUTENT (sunitinib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Sans objet.

Enfant et adolescent

Sans objet.

4. Discussion

La réévaluation de SUTENT (sunitinib) à la demande de la Commission et de la DGS dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie repose sur une étude observationnelle réalisée à partir d'une cohorte historique (OPALINE) et une étude de phase IV (A6181202).

L'étude OPALINE est une étude observationnelle, descriptive, prospective avec un suivi de 2 ans, multicentrique, réalisée en France entre 2015 et 2017. Les patients inclus (N=134) avaient une TNE pancréatique non résécable ou métastatique, dont seulement 23 traités par SUTENT. La survie médiane sans progression à 2 ans a été de 19,9%, IC_{95%} [9,2 ; 33,4] chez les patients traités par sunitinib et évérolimus versus 29,0%, IC_{95%} [14,7 ; 45,0] dans le groupe « Autres traitements ». La survie globale médiane calculée à partir de l'instauration de la ligne actuelle a été de 46 mois (34 mois sous thérapie ciblée). Une estimation de la survie globale a été également réalisée en post-hoc à partir de la date du diagnostic de la maladie : la durée médiane a été de 176 mois (190 mois en cas de thérapie ciblée en première ou deuxième ligne). Elle a été plus faible chez les patients recevant une thérapie ciblée (SUTENT ou évérolimus) ce qui pourrait s'expliquer par le fait que ces traitements ont été administrés en lignes plus tardives.

On dispose aussi d'une étude de phase IV (A6181202), non comparative, multicentrique, internationale, a été réalisée entre 2012 et 2016 chez des patients atteints de TNE pancréatique non résécable ou métastatique traités par SUTENT : 106 patients ont été inclus dont 61 naïfs de traitement. Les deux groupes (naïfs et non naïfs) ont été comparés à titre purement descriptif. Le critère principal, la SSP évaluée par l'investigateur, a été en médiane de 13 mois. La SSP évaluée par un comité indépendant a été de 11 mois (11 mois chez les naïfs et 9,5 chez les non naïfs). La survie globale n'était pas mature au moment du gel des données ; elle a été estimée à 38 mois. Les événements indésirables ont été observés dans 98% des cas dont 65% de grades 3 ou 4. Le traitement a été arrêté pour toxicité chez 9% des patients et la dose réduite chez 20%. Le profil de toxicité du sunitinib est confirmée (gravité et fréquence).

Au total, les nouvelles données disponibles pour le SUTENT (sunitinib) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie, ne permettent pas de mieux préciser sa place au regard des alternatives, aucune conclusion solide ne pouvant être tirée. Le profil de toxicité du sunitinib est confirmée (gravité et fréquence). Elles ne sont donc pas de nature à modifier les conclusions de la Commission de l'avis du 21/09/2011.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SUTENT (sunitinib) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SUTENT reste un traitement de première ou seconde intention. Cependant, le faible niveau de preuve de sa démonstration dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées avec progression, ne permet pas toujours de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements médicaments décrits dans la partie 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont des affections qui engagent le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée stabilisatrice et/ou réductrice de la tumeur.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste faible : l'efficacité reste mal établie et le sunitinib a un profil de tolérance chargée.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{nde} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

La réponse supplémentaire de SUTENT au besoin de santé publique identifiée reste indéterminée.

SUTENT (sunitinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SUTENT (sunitinib) gélule, reste modéré dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de SUTENT (sunitinib) 12,5 mg, 25 mg et 50 mg gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

La Commission souligne que les nouvelles données cliniques, dont l'étude post-inscription présentée, ne répondent pas aux demandes de la DGS. Le maintien des conclusions de l'avis précédent se fait par défaut plutôt que par confirmation.

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Les résultats de la réévaluation ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission du 21/09/2011.

La Commission considère que SUTENT (sunitinib) 12,5 mg, 25 mg, 50 mg, gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

5.5 Population cible

La population cible de SUTENT (sunitinib) ne semble pas avoir évolué depuis l'avis du 21 septembre 2011.²

La population cible est estimée à 170 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2011 – SUTENT