



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 septembre 2006
20 septembre 2006

SUTENT 12,5 mg, gélule
Flacon de 30 (CIP : 376 265-0)
SUTENT 25 mg, gélule
Flacon de 30 (CIP : 376 266-7)
SUTENT 50 mg, gélule
Flacon de 30 (CIP : 376 267-3)

Laboratoire PFIZER

sunitinib

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM : 19 juillet 2006

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

sunitinib

1.2. Originalité

Le sunitinib est un inhibiteur de protéine-kinases présentant un double mécanisme d'action : un effet antitumoral direct bloquant la prolifération cellulaire et un effet antitumoral associé à une action anti-angiogénèse.

1.3. Indication

SUTENT est indiqué :

- dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance
- dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

Les données d'efficacité reposent sur le temps jusqu'à progression tumorale et sur l'allongement de la durée de survie pour les patients atteints de GIST, et sur les taux de réponse objective pour les patients atteints d'un cancer du rein métastatique.

1.4. Posologie

La dose de SUTENT recommandée est de 50 mg, par oral, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Des ajustements de doses par paliers de 12,5 mg pourront être effectués en fonction de la tolérance individuelle au traitement. La dose journalière ne devra pas excéder 87,5 mg ni être inférieure à 37,5 mg.

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine devra être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT administrée pourra être augmentée par palier de 12,5 mg (jusqu'à 87,5 mg par jour) sous étroite surveillance de la tolérance.

L'administration concomitante de SUTENT et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole devra être évitée. Si cela n'est pas possible, la dose de SUTENT pourra être diminuée jusqu'à une dose minimale de 37,5 mg par jour, sous étroite surveillance de la tolérance.

Le choix d'un autre traitement concomitant ayant peu ou pas d'effet sur l'induction ou l'inhibition du CYP3A4 devra être envisagé.

Utilisation chez l'enfant : La tolérance et l'efficacité de SUTENT n'ont pas été établies chez l'enfant.

SUTENT ne devra pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à la mise à disposition de données supplémentaires.

Utilisation chez le sujet âgé : Environ 25 % des sujets ayant participé aux études cliniques de SUTENT étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence significative relative à la tolérance ou à l'efficacité n'a été observée par rapport à des patients plus jeunes.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance rénale.

SUTENT peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit prendre la dose habituellement prescrite, le jour suivant.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de protéines kinases
L01XE04	sunitinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et /ou métastatiques, après échec d'un traitement par mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Néant

- dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2 : sorafénib (NEXAVAR).

2.3. Médicaments de même visée thérapeutique

Néant

3.1. Dans l'indication : «traitement des tumeurs stomales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance. »

La firme a déposé les résultats de 2 études :

- une étude de phase I/II (étude RTKC-0511-013)
- une étude de phase III (étude A6181004)

Etude de phase I/II

L'objectif de l'étude était de déterminer le schéma posologique du sunitinib et d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

Méthodologie

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du sunitinib chez 97 patients atteints de tumeurs stomales gastro-intestinales (GIST) en échec à un traitement par imatinib (GLIVEC) dû à une résistance ou à une intolérance.

55 patients ont reçu 50 mg par jour de sunitinib (correspondant à un schéma posologique 4/2 : une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines).

La durée moyenne de traitement a été de 40,5 semaines.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients est de 53,9 ans

La majorité des patients avait un score ECOG¹ égal à 0 ou 1. Tous les patients avaient été opérés pour leur GIST.

L'échec de traitement par imatinib était dû à une progression de la maladie chez 96,4 % des patients (53/55) et à une tolérance chez 3,6% des patients (2/55).

Les critères principaux de jugement de l'étude étaient :

- le temps médian sans progression tumorale (la progression étant définie par une augmentation d'au moins 20% du plus grand diamètre de la lésion notée par imagerie)
- le temps médian sans progression tumorale ou la survenue d'un décès dans les 28 jours après la dernière prise du traitement
- le taux de réponse objective défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle. Une réponse partielle correspond à une diminution d'au moins 30% du plus grand diamètre de la lésion notée par imagerie au traitement

L'analyse de l'efficacité a porté sur 55 patients.

¹ L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4.

0 : activité normale sans restriction

1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger

2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps

3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise

4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

Efficacité sur les 3 critères principaux

Le temps médian jusqu'à progression tumorale a été de 34,0 semaines (IC 95% : 22,0 - 46,0).

Le temps médian sans progression tumorale ou décès a été de 34,0 semaines (IC 95% : 22,0 - 46,0).

Le taux de réponse objective a été de 9,1% dont aucune réponse complète.

Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ont été hypertension (20% des patients), fatigue (16,4%), diarrhée (10,9%), neutropénie (7,3%), syndrome main pied (9,1%).

Etude de phase III

Etude randomisée (2:1) en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance du sunitinib à la posologie de 50 mg par jour selon un schéma 4/2 (une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines) à celles du placebo chez 312 patients atteints de GIST et en échec au traitement par imatinib.

Le critère principal de jugement était le temps médian jusqu'à progression tumorale².

Les critères secondaires ont été le temps médian jusqu'à progression ou décès, le taux de réponse objective, la durée médiane de réponse, la survie globale.

Ces critères ont été évalués par l'investigateur et par un comité indépendant.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Groupe sunitinib (n=207)	Groupe placebo (n=105)
Age moyen	57,1	55,2
Score ECOG ³		
0	92 (44,4%)	48 (45,7%)
1	113 (54,6%)	55 (52,4%)
Chirurgie, n (%)	204 (98,6%)	104 (99%)
Échec du traitement par imatinib, n (%)		
Intolérance	9 (4,3%)	4 (3,8%)
Progression de la maladie	198 (95,7%)	101 (96,2%)
≤ 6 mois	36 (17,4%)	17 (16,2%)
≥ 6 mois	162 (78,3%)	84 (80,0%)

La durée moyenne de traitement a été de 17,4 semaines dans le groupe sunitinib et de 10,3 semaines dans le groupe placebo.

La durée de suivie a été de 13 mois.

² ayant la même définition que celle de l'étude de phase II

³ L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4.

0 : activité normale sans restriction

1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger

2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps

3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise

4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

Efficacité

Critère principal :

Le temps médian jusqu'à progression (évalué par le comité indépendant) a été de 27,3 semaines (soit 6,8 mois) dans le groupe sunitinib versus 6,4 semaines (soit 1,6 mois) dans le groupe placebo (RR=0,329 IC 95% : 0,233-0,466, p <0,001).

Le temps médian jusqu'à progression (évalué par l'investigateur) a été de 28,9 semaines (soit 7,2 mois) dans le groupe sunitinib versus 5,1 semaines (soit 1,3 mois) dans le groupe placebo ; RR=0,281, p <0,001.

Critères secondaires :

Le temps médian jusqu'à progression ou décès a été de 24,6 semaines (soit 6,2 mois) dans le groupe sunitinib versus 6,4 semaines (1,6 mois) dans le groupe placebo (RR=0,333, p <0,001).

Le taux de réponse objective a été de 6,8% dont aucune réponse complète.

Une progression de la maladie a été observée chez 39,6% des patients (82/207) du groupe sunitinib contre 63,8% patients (67/105) du groupe placebo.

Il a été enregistré 29 décès parmi les 207 patients du groupe sunitinib contre 27 parmi les 105 patients de groupe placebo (RR = 0,491, p=0,007). La réduction du risque de survenue de décès a été de 50%.

La médiane de survie et la durée médiane de réponse n'ont pas été évaluées car elles n'ont pas été atteintes dans les 2 groupes de traitement.

Les résultats exprimés par l'investigateur n'ont pas différé de ceux du comité indépendant.

Tolérance

L'évaluation de la tolérance a porté sur 304 patients. (202 dans le groupe sunitinib, 102 dans le groupe placebo).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue, diarrhée, nausées, anorexie, douleur abdominale, dépigmentation cutanée, vomissement, constipation.

Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été : neutropénie, fatigue, anémie et érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Un arrêt de traitement lié aux effets indésirables a été observé chez 9% des patients du groupe traité par sunitinib (n=19) et chez 8% des patients du groupe placebo.

Conclusion

Une étude de phase III, menée chez 312 patients atteints de GIST en échec à un traitement par imatinib, a montré une amélioration statistiquement significative d'environ 5 mois du temps médian jusqu'à progression tumorale dans le groupe SUTENT en comparaison au placebo (27,3 semaines dans le groupe sunitinib versus 6,4 semaines dans le groupe placebo, p<0,001). Le taux de réponse objective a été de 6,8% ; seules des réponses partielles ont été constatées.

La réduction du risque de survenue d'un décès a été de 50%.

La médiane de survie et la durée médiane de réponse n'ont pas été évaluées car elles n'ont pas été atteintes dans les 2 groupes de traitement.

3.2. Dans l'indication « traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2. »

La firme a déposée :

- les résultats de 2 études de phase II (étude RTKC-015-014⁴, étude A6181006⁵)
- les résultats d'une troisième étude comparant le sunitinib à l'interféron alpha comme traitement de première ligne chez des patients de cancer du rein métastatique. Cette étude ne correspond pas à l'indication actuelle de l'AMM, elle ne sera donc pas analysée.

SUTENT a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication sur la base des résultats cliniques de ces études de phase II.

L'objectif des deux études de phase II était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sunitinib administré à la posologie de 50 mg selon le schéma posologique 4/2 chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique en échec à un traitement par cytokines (interleukine 2 ou interféron alpha).

Le critère principal de jugement était le taux de réponse objective.

Le taux de réponse objective est défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle (correspondant à une diminution d'au moins 30% du plus grand diamètre de la lésion notée par imagerie) au traitement.

Les critères secondaires étaient la durée médiane de la réponse, le temps sans progression ou décès et la médiane de survie globale.

Etude RTKC-015-014

Etude de phase II non comparative chez 63 patients atteints de cancer rénal métastatique.

Résultats

Caractéristiques de patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 59,3 ans.

La majorité des patients avaient un score ECOG égal à 0 ou 1.

92,1% des patients avaient subi une néphrectomie et tous avaient été traités par cytokine.

Sous cytokines, il avait été observé une progression de la maladie chez 69,8% des patients (44/63).

La durée moyenne de traitement par sunitinib a été de 38,8 semaines.

La durée maximale de suivi a été de 22 mois.

Efficacité

Le taux de réponse objective (critère principal) a été de 36,5% (IC 95% : 24,7-49,6), dont aucune réponse complète.

La durée médiane de réponse a été de 54 semaines (IC 95% : 34,3-70,1).

Le temps médian jusqu'à progression ou décès a été de 37,7 semaines (IC 95% : 24,0 - 46,4 ; soit 9,4 mois)

La médiane de survie globale a été de 71,1 semaines. Après un an de suivi médian, la survie a été de 59,7% (IC 95% : 46,6 - 70,5)

Une stabilisation de la maladie a été observée chez 39,7% des patients.

Une progression de la maladie a été observée chez 11,1% des patients et 52% sont décédés.

⁴ Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, Georges DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2006 Jan 1;24(1):16-24.

⁵ Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, Georges DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA. 2006 Jun 7;295 : 2516-2524.

Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue (chez 38% des patients), diarrhée (24%), nausées (19%), stomatite (19%), dyspepsie (16%), constipation et vomissements (13%). Une lymphopénie, une neutropénie, une anémie, une augmentation de la lipasémie ont été les effets indésirables biologiques le plus souvent détectés.

Trente trois patients (52,4%) ont présenté des effets indésirables de grade 3 représentés principalement par de la fatigue, une augmentation de la lipasémie, une augmentation de l'amylase et une leucopénie.

Les effets indésirables ont entraîné un arrêt de traitement chez 11 patients (17,5%).

Etude A6181006

Méthodologie

Etude de phase II non comparative chez 106 patients atteints de cancer rénal métastatique.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 55,8 ans.

La majorité des patients avaient un score de ECOG égal à 0 ou 1.

L'ensemble des patients avaient subi une néphrectomie et avaient été traités par cytokine.

Sous cytokines, il avait été observé une progression de la maladie chez 59,4% des patients (63/106).

La durée moyenne de traitement par sunitinib a été de 22,2 semaines.

Efficacité

L'analyse a porté sur 105 patients.

Le taux de réponse objective a été de 34% (IC 95% : 25 - 44) chez tous les patients dont aucune réponse complète.

Selon le comité de lecture indépendant, seuls 97 patients étaient évaluable. Le taux de réponse chez ces patients a été de 38%.

Le temps médian jusqu'à progression ou décès a été de 33,2 semaines (IC 95% : 31,2 - 58, soit 8,3 mois) (32,4 semaines selon l'investigateur).

La durée médiane de réponse et la médiane de survie globale n'ont pas été atteintes.

Une progression de la maladie ou une stabilisation de la maladie pendant moins de trois mois a été observée chez 37% des patients et 16% sont décédés.

Tolérance

L'analyse a porté sur l'ensemble des patients.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue (50% des patients), diarrhée (46%), nausée (44%), dysgueusie (47%).

Cinquante et un patients (48%) ont présenté des effets indésirables de grade 3. Les effets indésirables les plus fréquents de grade 3 ont été : de la fatigue, une augmentation de la lipase et une hypertension.

Les effets indésirables ont entraîné un arrêt de traitement chez 11 patients (10,4%).

Conclusion

Dans 2 études non comparatives de phase II ayant évalué l'efficacité du sunitinib chez un total de 169 patients atteints d'un cancer rénal métastatique, il a été observé un taux de réponse globale (critères principal de jugement) de 34 à 38% selon l'étude, sans aucune réponse complète. Les résultats sur la médiane de survie et la survie globale ne sont disponibles que pour une seule étude.

On ne dispose pas de données comparatives permettant de quantifier l'apport thérapeutique du sunitinib.

Comme le souligne le Résumé des Caractéristiques du Produit, des données supplémentaires sur ce produit sont attendues, en particulier les effets en termes de survie sans progression.

Les principaux effets indésirables ont été d'ordre digestif (nausées, vomissements) ou général (fatigue).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Dans l'indication : «traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib».

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs mésoenchymateuses rares se développant dans la majorité des cas aux dépens de l'estomac et de l'intestin grêle. Les symptômes sont des saignements digestifs, des douleurs abdominales ou une gêne abdominale. Ces tumeurs engagent le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de seconde ligne.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Intérêt de santé publique

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent un fardeau de santé publique faible.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant à la fois dans le cadre de la lutte contre le cancer et dans le plan national maladies rares. L'intérêt d'une réponse à ce besoin est d'autant plus important qu'il n'existe actuellement aucun traitement efficace en cas d'échec ou d'intolérance au mésylate d'imatinib.

Au vu des résultats des études cliniques :

- il est attendu de la part de SUTENT un impact théorique modéré sur la morbi-mortalité.

Compte tenu de la population très restreinte des patients concernés, l'impact attendu en pratique sur la morbi-mortalité, à l'échelle populationnelle, ne peut être que faible.

- SUTENT peut apporter une réponse partielle au besoin de santé publique.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour SUTENT dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu est important.

Dans l'indication : «traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2».

Le carcinome rénal est le plus fréquent des cancers rénaux. Il engage le pronostic vital. Les signes urologiques (hématurie, douleurs lombaires) et les signes généraux (amaigrissement, état fébrile) en constituent les signes cliniques les plus fréquents.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de seconde ligne.

Il existe une alternative médicamenteuse, le sorafénib (NEXAVAR).

Intérêt de santé publique

Le carcinome rénal représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de la lutte contre le cancer.

En raison de l'absence d'étude comparative randomisée et du faible niveau de preuve apporté par les seules études cliniques de phase II réalisées, l'impact attendu de la part de SUTENT sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable. Toutefois, compte tenu des résultats obtenus sur les taux de réponse globale, un impact populationnel au mieux faible peut être attendu en pratique sur la morbi-mortalité. SUTENT pourrait ainsi apporter une réponse partielle au besoin de santé publique.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour SUTENT dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans les GIST

SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR de niveau II) dans la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

Dans le cancer du rein avancé et/ou métastatique

La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude comparative permettant de quantifier l'apport thérapeutique du sunitinib. Compte tenu de l'absence antérieure d'alternative thérapeutique, SUTENT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR de niveau III) dans la prise en charge des cancers du reins avancés et/ou métastatiques après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

La Commission de la transparence prend acte de la quantité d'effet observée dans l'étude comparant SUTENT à l'interféron alpha comme traitement de première ligne chez des patients atteints de cancer du rein métastatique, et réexaminera SUTENT à l'occasion de la validation par les autorités d'enregistrement des données de cette étude.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'indication : «traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance»⁶

La résection chirurgicale complète de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif des GIST (tumeurs localisées ou localement avancées).

En cas de présence de métastases (principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques), l'exérèse de la tumeur primitive est indiquée en cas de signes cliniques de gravité (occlusion, hémorragie) et est souhaitable (selon le terrain et l'importance du geste chirurgical) avant le traitement afin d'éviter la survenue de complications locales.

L'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les GIST à un stade avancé ou métastatique est très faible, avec des taux de réponse de 0 à 10%.

L'imatinib (GLIVEC) est le traitement de référence des GIST à un stade localement avancé ou métastatique. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie, intolérance ou refus du patient.

En cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib, à l'heure actuelle, seul le sunitinib dispose d'une indication.

⁶ Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) – Recommandation de la fédération française de cancérologie digestive (version du 29-04-2005)

Dans l'indication «traitement des cancers du reins avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2. »

Prise en charge des carcinomes rénaux au stade avancé⁷

L'objectif d'un traitement chez des patients au stade métastatique est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Jusqu'ici aucun traitement n'a démontré qu'il améliorerait la qualité de vie car peu d'études ont été réalisées avec cet objectif.

Le traitement médical de référence en phase métastatique est l'immunothérapie (interféron et interleukine 2). Par ailleurs, la néphrectomie, chez des patients traités par interféron a un avantage en durée de survie chez les patients porteurs de métastases. En effet, la réalisation d'une néphrectomie chez les patients en bon état général et traités par interféron est susceptible d'améliorer significativement la survie des patients.⁸

La chimiothérapie par cytotoxiques est peu efficace. Aucune étude randomisée n'a montré de bénéfice de la chimiothérapie en survie par rapport à un groupe contrôle.

Ainsi, avec un bénéfice modeste mais réel, l'interféron est l'un des traitements standard du carcinome rénal en phase métastatique. L'interféron produit des effets indésirables gênants mais peu graves tels que frissons, fièvre (syndrome grippal).

En revanche, aucune étude n'a démontré un avantage en survie du fait de l'utilisation de l'interleukine 2.

Place de SUTENT dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de l'absence d'alternance thérapeutique après échec d'un traitement par immunothérapie, le sunitinib, au même titre que le sorafénib, constitue une nouvelle modalité de prise en charge des carcinomes rénaux en 2^{ème} ligne.

4.4. Population cible

Dans l'indication : « traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance ».

Le traitement par SUTENT s'adresse aux patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales malignes non résécables et/ou métastatiques, après échec de traitement par imatinib.

La population peut-être estimée à partir des données suivantes :

- en France, l'incidence des GIST est estimée à environ 550 cas/an⁹
- 20% des GIST sont non résécables et nécessitent un traitement par imatinib (avis d'expert)
- 50% des patients sont diagnostiqués à un stade métastatique d'emblée
- une résistance primaire à l'imatinib est observée chez 15% des patients, une résistance secondaire chez 40% des patients¹⁰
- 5% des patients sont intolérants à l'imatinib.

Sur la base de ces données, la population cible de SUTENT dans cette indication, est estimée à environ 230 patients.

Dans l'indication « traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2. ».

La population cible de SUTENT est représentée par les patients atteints d'un carcinome rénal avancé ou métastatique, en 2^{ème} ligne de traitement, après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2.

⁷ Arnaud Méjean et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie (2004), 14. 997-1035

⁸ Etude Flanigan (2001) menée chez 241 patients, gain de 3 mois en survie globale

Etude Mickish (2001) menée chez 85 patients, gain de 8 mois en survie globale

⁹ Les tumeurs stromales gastrointestinales : prévalence et incidence en France. Société Nationale Française de Gastroentérologie. 2004

¹⁰ Chandu de Silva M.V., Reid R. Gastrointestinal stromal tumours. Orphanet. February 2005

La population peut-être estimée à partir des données suivantes :

- en France, le cancer du rein représente plus de 8 000 nouveaux cas par an.
 - le carcinome rénal représente 85%¹¹ des cancers du rein, soit 6 800 cas par an.
 - 50% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique d'emblée¹². Un tiers des patients évolueront vers une stade avancé ou métastatique¹³.
- Au total, les stades avancés et métastatiques représentent 5 440 patients.
- Environ 90% de ces patients reçoivent une immunothérapie et 70% d'entre eux sont en échec.

La population cible de SUTENT, dans cette indication, est estimée à environ 3 400 cas par an.

Au total, la population cible SUTENT est estimée à environ 3 630 patients.

4.5 Recommandation de la Commission

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %

¹¹ EMEA - public summary of positive opinion for orphan designation of sorafenib tosylate for the treatment of renal cell carcinoma

¹² Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2001 ; 13 : 199-203.

Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P, Mulders PF – Immunotherapy for renal cell carcinoma. Eur Urol 2003 ; 44: 65-75.

¹³ Godley PA, Taylor M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2001 ; 13 : 199-203.