



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

5 mars 2008

**NEXAVAR 200 mg, comprimé pelliculé**  
**B/112 (CIP: 376 137-2)**

**Laboratoire BAYER SANTE**

sorafénib

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 initiale (procédure centralisée) : 19 juillet 2006

Date de l'extension d'indication : 29 octobre 2007

Médicament orphelin

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication : « **traitement du carcinome hépatocellulaire** »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

sorafénib

### 1.2. Indications

« NEXAVAR est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

*Indication déjà évaluée par la Commission (cf avis du 6 septembre 2006)*

**NEXAVAR est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire. »**

### 1.3. Posologie

Le traitement par NEXAVAR doit être conduit par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses. La dose de NEXAVAR recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés à 200 mg) deux fois par jour (soit une dose totale journalière de 800 mg). Il est recommandé d'administrer le sorafénib en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisses. Si le patient a l'intention de prendre un repas riche en graisses, les comprimés de sorafénib doivent être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

#### Adaptations posologiques

Une interruption temporaire ou une diminution de la posologie de NEXAVAR peut s'avérer nécessaire en cas de suspicion d'effets indésirables liés au médicament. Si une diminution de la dose s'avère nécessaire, la posologie de NEXAVAR sera ramenée à 2 comprimés à 200 mg une fois par jour.

*Chez les enfants :* NEXAVAR n'est pas recommandé chez les enfants (<18 ans) et les adolescents en raison du manque de données d'efficacité et de tolérance.

*Chez les sujets âgés :* aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés (patients de plus de 65 ans).

*Chez les patients insuffisants rénaux :* aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients nécessitant une dialyse.

*Chez les patients insuffisants hépatiques :* aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2007

L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de protéines kinases
L01XE05	sorafénib

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- épirubicine (FARMORUBICINE, voie injectable), indiqué dans le traitement des cancers hépatocellulaires
- les spécialités à base de doxorubicine (utilisées en pratique mais ne disposant pas de l'AMM dans l'indication traitement du carcinome hépatocellulaire)

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats de 2 études :

- une étude de phase II (étude 10874) non comparative ayant inclus 137 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé
- une étude de phase III (étude 10554), comparative versus placebo, randomisée en double aveugle ayant inclus 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé. Seuls les résultats de cette étude comparative seront décrits dans le présent avis.

### 3.1. Résultats d'efficacité de l'étude 10554

**Objectif :** évaluer l'efficacité et la tolérance du sorafénib (NEXAVAR) en comparaison à un placebo dans le traitement du carcinome hépatocellulaire à un stade avancé

#### **Méthodologie :**

Etude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, ayant inclus 602 patients (299 dans le groupe sorafénib, 303 dans le groupe placebo).

Critères d'inclusion après une période de pré-sélection de 28 jours (population ITT) :

- espérance de vie d'au moins 12 semaines
- indice de performance ECOG égal à 0, 1 ou 2 (cf annexe 1)
- carcinome hépatocellulaire histologiquement ou cytologiquement confirmé
- patients non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional
- au moins une lésion mesurable non antérieurement traitée par voie locale ou systémique
- stade de la cirrhose : Child-Pugh Classe A uniquement (cf annexe 2)

### Schéma d'administration :

La posologie du sorafénib a été de 400 mg 2 fois par jour.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression symptomatique, décès, apparition d'effets indésirables.

### Critères principaux de jugement :

- survie globale
- temps jusqu'à progression symptomatique, défini par :
  - une diminution d'au moins 4 points par rapport à l'inclusion du score évalué par le patient selon le questionnaire FHSI-8 (du Fact Hepatobiliary Symptom Index),
  - la détérioration de l'indice de performance ECOG à 4,
  - ou le décès

### Méthodes statistiques :

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été fondé sur l'estimation du taux de survie.

Le protocole prévoyait :

- l'inclusion de 560 patients (280 dans chaque groupe de traitement) pour observer 424 décès<sup>1</sup>
- une première analyse intermédiaire lors de la survenue de 170 décès
- une deuxième analyse intermédiaire lors de la survenue de 300 décès.

Le seuil de significativité d'arrêt de l'étude a été fixé à 0,0077 par le protocole, selon la méthode O'Brien Fleming, sur le critère « taux de survie globale ».

### Critères secondaires de jugement :

- temps jusqu'à progression radiologique
- taux de contrôle global de la maladie, évalué par un comité indépendant et défini par la proportion de patients ayant une réponse totale ou partielle ou une stabilisation de la maladie pendant au moins 28 jours selon les critères RECIST
- qualité de vie évaluée selon le questionnaire FACT-hep<sup>2</sup> : proportion de patients ayant une variation de 8 points du score total FACT-Hep

### Résultats

La durée médiane de traitement a été de 23 semaines dans le groupe sorafénib et de 18,6 semaines dans le groupe placebo.

#### ➤ Principales caractéristiques des patients inclus

Les caractéristiques démographiques et tumorales initiales des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement (tableau ci-dessous).

	Placebo (N=303) n (%)	Sorafénib (N=299) n (%)
Sexe		
Masculin	264 (87)	260 (87)
Féminin	39 (13)	39 (13)
Age (ans)		
<65	108 (36)	124 (41)
≥65	195 (64)	175 (59)
moyenne (DS)	66,3 (10,2)	64,9 (11,2)
Etat général (score ECOG)		
0	164 (54)	161 (54)
1	117 (39)	114 (38)
2	22 (7)	24 (8)

<sup>1</sup> avec un risque bêta de 90,45% selon la méthode de O'Brien-Fleming prenant en compte l'inflation du risque alpha du fait des analyses intermédiaires

<sup>2</sup> L'analyse du FACT-hep est basée sur la somme des scores des 45 items du questionnaire. Le score total varie entre 0 et 180. Le FACT-Hep évalue les éléments suivants : le bien-être physique, le bien-être fonctionnel, le bien-être émotionnel, le bien-être social.

Score Child Pugh		
A	297 (98)	284 (95)
B	6 (2)	14 (5)
C	0 (0)	1 (0,3)
Envahissement vasculaire et/ou métastases extra-hépatiques		
Absent	91 (30)	90 (30)
Présent	212 (70)	209 (70)
Stade BCLC (cf annexe 3)		
B	51 (17)	54 (18)
C	252 (83)	244 (82)
D	0 (0)	1 (0,3)
Cirrhose hépatique		
Histologique	95 (31)	91 (30)
Clinique	86 (28)	86 (29)
Histologique et clinique	38 (13)	33 (11)
Non confirmée	84 (28)	89 (30)
Traitements antérieurs		
Intervention chirurgicale	288 (95)	284 (95)
Traitement loco-régional	123 (40,6)	116 (38,8)
Radiothérapie	15 (5)	13 (4,3)
Traitement systémique (hormonal ou cytotoxique)	15 (5)	9 (3)

➤ Critères principaux de jugement : (analyse en ITT)

Les résultats disponibles sont ceux de la deuxième analyse intermédiaire.

- survie globale :

Le taux de survie globale a été de 71% pour le groupe sorafénib versus 61% pour le groupe placebo à 6 mois, et de 44% versus 33% à 12 mois. (*valeur du p non disponible*)

La médiane de survie globale a été de 46,3 semaines [40,9 ; 57,9] dans le groupe sorafénib versus 34,4 semaines [29,4 ; 39,4] dans le groupe placebo (RR = 0,6931, IC 95% : [0,5549 ; 0,8658], p=0,0006).

Lors de cette seconde analyse intermédiaire, la limite de significativité (p= 0,0077) prévue par le protocole, a été atteinte. Le comité de revue des données a considéré que l'étude était positive pour ce critère, et de ce fait, devait être arrêtée. Les patients sous placebo sont donc passés dans le groupe de traitement par sorafénib.

- temps jusqu'à progression symptomatique :

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

➤ Critères secondaires :

- temps jusqu'à progression radiologique :

Le temps médian jusqu'à progression radiologique, évalué par un comité indépendant, a été de 24 semaines dans le groupe sorafénib versus 12,3 semaines dans le groupe placebo (HR = 0,5764, IC 95% [0,4484 ; 0,7410], p<10<sup>-3</sup>).

L'évaluation des investigateurs sur 403 progressions radiologiques (222 dans le groupe placebo et 181 dans le groupe sorafénib) a attribué un temps médian jusqu'à progression de 17 semaines dans le groupe sorafénib versus 11,9 semaines dans le groupe placebo (HR = 0,6889 IC 95% [0,5634 ; 0,8423], p=0,00013).

- taux de contrôle global de la maladie:

Le taux de contrôle de la maladie a été de 43,5% dans le groupe sorafénib (130/299) versus 31,7% dans le groupe placebo (96/303), p=0,0016.

Il n'y a eu aucune réponse complète. Une réponse partielle a été observée chez deux patients du groupe placebo et sept patients du groupe sorafénib. La durée de la réponse n'a pas été estimée.

Une stabilisation de la maladie a été observée chez 70,6% des patients du groupe sorafénib (211/299) et 67,3% des patients du groupe placebo (204/303).

Une progression de la maladie a été observée chez 18,1% des patients du groupe sorafénib (54/299) et 24,1% des patients du groupe placebo (73/303).

- qualité de vie :

La qualité de vie analysée selon le questionnaire FACT-Hep n'a pas été statistiquement différente entre le groupe sorafénib et le groupe placebo.

### **3.2. Données de tolérance**

Les événements indésirables liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe sorafénib que dans le groupe placebo (79,5% des patients versus 52,3%).

Les principaux effets indésirables observés dans le groupe sorafénib par rapport au groupe placebo ont été : diarrhée (55,2% versus 25,2%), perte de poids (30,9% versus 9,9%), anorexie (28,6% versus 17,5%), syndrome main-pied (21,2% versus 3,0%), éruption/desquamation (18,5% versus 13,9%), vomissements (14,8% versus 10,9%) et alopecie (14,1% versus 1,7%).

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents ont été la diarrhée (32 patients du groupe sorafénib versus 6 patients du groupe placebo) et le syndrome main-pied (rapporté chez 23 patients traités par sorafénib versus 2 patients du groupe placebo).

Ces effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 31,6% des patients du groupe traité par sorafénib (94/297) et 35,4% des patients du groupe placebo (107/302).

### **3.3. Conclusion**

L'efficacité et la tolérance du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire ont été évaluées dans une étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle, versus placebo ayant inclus 602 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé. Cette étude a été réalisée chez des patients de bon pronostic (bon état général, cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A) et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements.

Deux critères principaux de jugement ont été analysés : la survie globale et le temps jusqu'à progression symptomatique. Les résultats dont nous disposons sont ceux de la deuxième analyse intermédiaire prévue au protocole.

La médiane de survie globale a été de 46,3 semaines (soit 11,5 mois) dans le groupe sorafénib versus 34,4 semaines (soit 8,5 mois) dans le groupe placebo (RR = 0,6931 IC 95% : [0,5549-0,8658], p=0,0006), soit un gain de 3 mois.

Au vu de ce résultat, l'étude a été arrêtée et les patients du groupe placebo sont passés dans le groupe de traitement par sorafénib. Ce bénéfice en survie est cependant modeste.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le deuxième critère principal (temps jusqu'à progression symptomatique).

Un avantage a donc été démontré sur un seul critère principal parmi les deux analysés.

L'analyse de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-Hep n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Les effets indésirables les plus fréquents observés sous sorafénib ont été d'ordre gastro-intestinal (diarrhée) et dermatologique (syndrome main-pied, éruptions/desquamation).

La Commission regrette de ne pas disposer de données d'efficacité et de tolérance du sorafénib dans la population de patients plus fragiles, stade Child Pugh B ou C.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les tumeurs du foie sont souvent asymptomatiques. La tumeur maligne primitive la plus fréquente est le carcinome hépatocellulaire. Les facteurs de risque associés sont la cirrhose, l'alcool et l'infection par les virus de l'hépatite B et C. Ce carcinome engage le pronostic vital. La survie à 5 ans en cas de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose est inférieure à 5%. Elle est de 20 à 50% à 2 ans. En cas de carcinome hépatocellulaire sur foie sain, cette survie est de 30 à 40%.

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

Le rapport efficacité / effets indésirables est important chez les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements.

Ce rapport n'est pas établi chez les patients de pronostic moins favorable, ayant une cirrhose hépatique de stade Child Pugh B ou C, en l'absence de données dans cette population.

Cette spécialité est un médicament de première intention administré chez des patients non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional, ou en échec d'un de ces traitements.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée.

#### Intérêt de santé publique :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente un fardeau de santé publique important. Dans la sous-population des patients susceptibles de bénéficier de NEXAVAR, le fardeau est faible, cette sous-population étant restreinte par rapport à la population totale des patients atteints d'un CHC.

L'amélioration de la prise en charge de cette pathologie constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données de l'étude de phase III sur la médiane de survie globale, un impact faible peut être attendu du sorafénib en termes de mortalité chez les patients non éligibles à un traitement loco-régional ou en échec à ce type de traitement, en bon état général, et avec une cirrhose de stade Child-Pugh A. Cet impact ne peut-être extrapolé à une population plus large et un risque d'impact négatif ne peut être écarté en cas d'utilisation de cette spécialité chez des patients éligibles à un traitement loco-régional ou pour lesquels il n'est pas démontré de bénéfice. Les données disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'impact du sorafénib sur la qualité de vie.

La transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, la population de l'étude étant sensiblement différente de celle à traiter en pratique eu égard à la répartition des patients selon l'étiologie de la cirrhose (environ 50% des patients de l'étude avaient une cirrhose d'origine virale, alors qu'en France les cirrhoses d'origine alcoolique sont largement majoritaires). De plus, un risque de dégradation de la qualité de vie en vie réelle ne peut être exclu compte tenu de la fréquence des événements indésirables.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour NEXAVAR dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu est important pour les patients de bon pronostic ayant une cirrhose hépatique de stade Child-Pugh A et non éligibles en première intention à un traitement chirurgical ou locorégional ou après échec de ces traitements.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de la démonstration limitée à une population de bon pronostic, de la quantité d'effet observée et du profil de tolérance, la Commission de la transparence considère que NEXAVAR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec fonction hépatique conservée (stade Child Pugh A), non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional, ou en échec à l'un de ces traitements.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3</sup>

Le carcinome hépatocellulaire se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. Le choix des traitements dépend du statut du carcinome hépatocellulaire.

Les traitements curatifs sont représentés par la transplantation (indiquée pour une tumeur strictement localisée au foie et en cas de tumeur unique mesurant moins de 5 cm de diamètre ou, en cas de tumeurs multiples, s'il y a au plus 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose du système porte), la chirurgie (un seul nodule tumoral, une bilirubinémie normale, des ALAT < 2 N, en l'absence de signe d'hypertension portale) et la destruction percutanée.

Les traitements palliatifs, chimioembolisation lipiodolée (CEL) et embolisation artérielle (EA), sont utilisés chez les patients non opérables et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané.

L'intérêt de la CEL et de l'EA chez les malades atteints de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose alcoolique reste controversé : des études, notamment l'étude FFCD 9402<sup>4</sup> n'ont pas montré de gain en termes de survie. Cependant, deux essais de phase III et deux méta-analyses récentes ont montré une prolongation de survie chez les patients traités<sup>5, 6, 7, 8</sup>. Dans ces études, les patients étaient sélectionnés (fonction hépatique conservée et atteints principalement de carcinome hépatocellulaire sur maladie chronique du foie d'origine virale). De plus, les modalités de réalisation de la CEL et de la surveillance après traitement ne sont pas consensuelles. L'EA et de la CEL sont associées à des difficultés techniques d'administration. La place du sorafénib par rapport à l'EA et la CEL n'est pas connue.

Pour ce qui concerne les chimiothérapies systémiques, aucun médicament utilisé en monothérapie ou en association n'a prouvé de supériorité par rapport à la doxorubicine qui, elle-même, n'a pas démontré de supériorité par rapport aux soins palliatifs en termes de survie<sup>9</sup>. Une étude récente<sup>10</sup> ayant comparé le nolatrexed (antifolate) à la doxorubicine chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire métastatique ou non éligible à un

<sup>3</sup> Thésaurus de cancérologie de la Société Nationale Française de Gastroentérologie. Novembre 2006

<sup>4</sup> Doffoël M, Vetter D, Bouché O, Bonnetain F, Abergel A, Fratté S, et al. La chimioembolisation lipiodolée améliore-t-elle la survie et la qualité de vie des patients ayant un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose ? Résultats d'un essai prospectif, randomisé et multicentrique (FFCD 9402) (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:A148.

<sup>5</sup> Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte JJ et al Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734-9.

<sup>6</sup> Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.

<sup>7</sup> Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma : meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002 ;224:47-54.

<sup>8</sup> Llovet JM, Bruix J, Barcelona-Clinic-Liver Cancer Group. Systematic review of randomized controlled trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 ;37:429-42.

<sup>9</sup> Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532-38.

<sup>10</sup> EPAR de NEXAVAR

Gish RG et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20; 25 (21) : 3069-75



traitement chirurgical a montré un avantage en faveur de la doxorubicine sur la médiane de survie globale.

*(Note : une comparaison indirecte avec l'étude relative au sorafénib n'est pas possible car les patients inclus dans cette étude sont de pronostic moins favorable.)*

Ainsi, il n'existe pas de chimiothérapie de référence pour le traitement du carcinome hépatocellulaire avancé.

Ainsi, le sorafénib constitue une nouvelle modalité de prise en charge des carcinomes hépatocellulaires avancés en première ligne de traitement chez des patients de bon pronostic, en stade Child Pugh A et non éligibles à un traitement chirurgical ou locorégional ou en échec à ces traitements.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de NEXAVAR est représentée par les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé, avec fonction hépatique conservée (stade Child Pugh A), non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional, ou en échec d'un de ces traitements.

La population peut être estimée à partir des données suivantes :

- l'incidence du carcinome hépatocellulaire a été de 7 289 nouveaux cas en 2007.

Selon les experts :

- 50% des carcinomes hépatocellulaires sont découverts à un stade intermédiaire ou avancé (stade B et C de la classification BCLC), 50% sont diagnostiqués à un stade Child Pugh A

- 80% des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire intermédiaire ou avancé et en stade Child Pugh A sont en échec à un traitement chirurgical ou loco-régional

Au total, la population cible de NEXAVAR peut être estimé à environ 1 500 patients.

#### **4.5. Recommandations 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 l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : score ECOG

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

### ANNEXE 2 : Classification de Child-Pugh évaluant la sévérité de la maladie hépatique

Points par critère	1	2	3
Encéphalopathie	0	+	++
Ascite	0	+	++
Albuminémie (g/l)	>35	28-35	<28
Bilirubinémie (mg/l)	<20	20-30	>30
Taux de prothrombine (%)	>70	45-70	<45

Child-Pugh stade A : 5-6 points

Child-Pugh stade B : 7-9 points

Child-Pugh stade C : 10-15 points

### ANNEXE 3 : Classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

stade	Score ECOG	Morphologie tumorale	Stade d'Okuda	Fonction hépatique	
précoces	A1	0	unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP, bilirubine normale
	A2	0	unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine normale
	A3	0	unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
	A4	0	3 lésions, < 3 cm	I – II	Child-Pugh A - B
intermédiaire	B	0	multinodulaire	I – II	Child-Pugh A – B
évolué	C	1-2	invasion vasculaire, métastases	I – II	Child-Pugh A - B
terminal	D	3-4	indifférente	III	Child-Pugh C

HTP : HyperTension Portale

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis

Stade C et D : un seul critère suffit