

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 novembre 2017

Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 novembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 31 janvier 2018.*

regorafenib

STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé

B/84 (CIP : 34009 275 200 0 6)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	L01XE21 (inhibiteur de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Stivarga est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafenib »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib, - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques
ASMR	<p><u>Chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib</u></p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de regorafenib en association aux soins de support, par rapport au placebo en association aux soins de support, dans une population très sélectionnée et non représentative de la population traitée à ce stade de la maladie, - avec un gain modeste en termes de survie globale (+2,8 mois) sans donnée robuste sur la qualité de vie, - et au détriment d'une tolérance dégradée, notamment en termes d'événements indésirables liés au traitement de grades ≥ 3 (51,9% vs 17,6%), <p>la Commission considère que STIVARGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avec un bon état général, une fonction hépatique préservée et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib.</p> <p><u>Dans les autres situations cliniques de l'AMM</u></p> <p>Sans objet</p>
ISP	STIVARGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>STIVARGA est un traitement de 2ème ligne thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire, en bon état général (ECOG 0-1), avec une fonction hépatique non altérée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. Son utilisation doit se faire en association aux soins de supports. A ce stade de la maladie, la Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de STIVARGA lors d'une RCP spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire. En raison du profil de tolérance marquée de cette spécialité, une surveillance étroite des patients traités par régorafenib est également recommandée.</p> <p>Faute de données cliniques, la Commission considère que STIVARGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec un état général dégradé, une fonction hépatique altérée ou n'ayant pas bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/08/2013 Extension d'indication (CHC) : 02/08/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et oncologie médicale
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de tyrosine kinase L01XE21 regorafenib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de STIVARGA (regorafenib) dans l'extension d'indication : « traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafenib ».

Regorafenib est un antinéoplasique oral inhibant plusieurs protéine kinase impliquées notamment dans l'angiogenèse tumorale (VEGFR1, 2, 3, TIE2), l'oncogenèse (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E), les métastases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) et l'immunité tumorale (CSF1R). Sa structure chimique et son mécanisme d'action est proche de celui d'un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le sorafenib. Pour rappel, sorafenib (NEXAVAR) a un SMR important et une ASMR IV dans le traitement des patients de bon pronostic 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 (cf. avis du 5 mars 2008).

Pour information, STIVARGA, dans cette extension d'indication, a fait l'objet d'une évaluation commune dans le cadre du réseau européen des agences HTA (EUnetHTA)¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Stivarga est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR (voir rubrique 5.1).
- de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements.

¹ HAS; INFARMED et al. regorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in patients who progressed on sorafenib treatment. Rapid assessment on other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment

- d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de régorafénib est de 160 mg (4 comprimés de 40 mg) une fois par jour pendant 3 semaines, suivies d'une semaine de pause. Cette période de 4 semaines correspond à un cycle de traitement. »

05 BESOIN MEDICAL

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers du foie (environ 90%)² avec une incidence en France estimée à environ 9 000 nouveaux cas par an³. Ce type de cancer du foie se développe le plus souvent sur une cirrhose hépatique (80% à 90% des cas) d'étiologie diverse (hépatite B, hépatite C, alcoolisme chronique, stéatose hépatique, diabète notamment). Dans de rares cas, il survient sur un foie sain.

La prise en charge du CHC dépend du stade de la maladie et de l'état général des patients. Lorsque le CHC est diagnostiqué à un stade précoce (BCLC⁴ A), les patients sont généralement éligibles à un traitement curatif par chirurgie, transplantation ou ablation par radiofréquence. A des stades plus avancés, des traitements systémiques peuvent être proposés avec comme objectif d'augmenter la survie et la qualité de vie des patients. Ainsi, la chimioembolisation intra-artérielle (TACE) est recommandé pour les patients au stade multinodulaire (BCLC B). En cas d'inéligibilité à la TACE, ou en présence d'un envahissement vasculaire et/ou d'atteinte extra hépatique (BCLC C) un traitement par sorafénib est préconisé chez les patients avec un état général préservé (ECOG ≤2) et une fonction hépatique correcte (Child-Pugh A). En revanche, chez les patients prétraités par sorafénib ou chez ceux avec une maladie très avancée (BCLC D), un état général dégradé ou une fonction hépatique altérée, seuls les soins de supports à visée palliative ou l'inclusion dans un essai clinique sont préconisés^{5 6 7 8}.

Le pronostic du cancer primitif du foie reste l'un des plus mauvais de tous les cancers avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 15%³. Ainsi, il subsiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

² Borie F et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21: 984-9

³ INVS. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique. Novembre 2015.

⁴ Algorithme thérapeutique « Barcelona clinic liver cancer (BCLC) » prenant en compte : le score de performance du patient, la taille de la tumeur, le score Child-Pugh, le nombre de lésion tumorale, la dissémination vasculaire et la présence de métastase extra-hépatique.

⁵ Verslype C et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii41-vii48.

⁶ European association for the study of the liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012; 56: 908-43

⁷ NCCN clinical practice guideline for oncology. Hepatobiliary cancers. 2017

⁸ Thésaurus de cancérologie digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). 30/07/2015

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) et traités antérieurement par sorafenib, aucun médicament ne dispose d'une AMM.

06.2 Compareurs non médicamenteux

A ce stade de la maladie, la prise en charge repose principalement sur les soins de supports^{5,6,7,8}.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de STIVARGA dans cette indication sont les soins de support.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Dans cette nouvelle indication et au moment du dépôt du dossier (septembre 2017), le laboratoire a déposé une demande de remboursement en Angleterre, en Italie, en Belgique et au Portugal. Ces évaluations sont en cours.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de :

- une étude de phase II non comparative réalisée chez 36 patients⁹ qui ne sera pas détaillée en raison de son faible niveau de preuve (absence de comparaison, faible effectif) ;
- une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez 573 patients (étude RESORCE). Ces données sont rapportées ci-dessous.

08.1 Efficacité

Référence	Etude RESORCE ¹⁰
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, en double aveugle, randomisée, comparative versus placebo en ajout des soins de supports chez des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé et prétraités par sorafénib.
Date et durée de l'étude	Date du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : mai 2013 Date de l'extraction de la base pour l'analyse principale des données : aout 2016
Cadre et lieu de l'étude	152 centres dans 21 pays : argentine, Australie, Autriche, Belgique, Brésil, Chine, Corée du Sud, France (20 centres, 118 patients inclus), Allemagne, Espagne, Etats-Unis, Hongrie, Italie, Japon, Pays-Bas, République Tchèque, Royaume-Uni, Russie, Singapour, Suisse et Taiwan.
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de regorafenib (+ soins de support) par rapport au placebo (+ soins de support) sur la survie globale.
METHODE	
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme adulte (≥ de 18 ans). - CHC avec confirmation histologique ou cytologique, ou diagnostic non invasif du CHC conformément aux critères de l'AASLD chez les patients ayant un diagnostic de cirrhose. - Patients de stade BCLC stade B ou C ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par résection, transplantation hépatique, ablation locale, chimio-embolisation ou soréfanib. - Echec à un traitement antérieur par sorafénib (défini par une progression radiologique). Randomisation dans les 10 semaines après le dernier traitement par sorafénib. - Tolérance au traitement antérieur par sorafénib définie par l'administration d'une dose supérieure ou égale à 400 mg par jour pendant au moins 20 des 28 derniers jours précédant l'arrêt du sorafénib. - Fonction hépatique préservée correspondant au stade Child-Pugh A. - Traitement local ou locorégional des lésions tumorales intrahépatiques (chirurgie, radiation, embolisation artério-hépatique, chimio-embolisation, ablation par radiofréquence, injection percutanée d'éthanol ou cryoablation) effectué dans les 4 semaines avant la 1^{ère} dose de régorafénib. - Score ECOG 0 ou 1. - Paramètres hématologique, hépatique, rénale et de coagulation adéquates. - Espérance de vie ≥ 3 mois.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Transplantation hépatique antérieure ou candidat à une transplantation hépatique. - Traitement antérieur par régorafénib. - Traitement antérieur et/ou concomitant dans un essai clinique autre que sorafénib pendant ou dans les 4 semaines précédant la randomisation.

⁹ Bruix J et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. Eur J Cancer 2013; 49: 3412-9

¹⁰ Bruix J et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 56-66

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par sorafénib au cours des 2 semaines précédant la randomisation. - Patients ayant de volumineuses varices œsophagiennes à risque de saignement qui ne sont pas traitées par une intervention médicale conventionnelle : bêtabloquants ou endoscopie. - Traitement systémique antérieur du CHC, excepté par sorafénib. - Arrêt définitif du traitement par sorafénib en raison de toxicité liée au sorafénib. - Arrêt définitif du traitement par sorafénib quelle qu'en soit la cause plus de 10 semaines précédant la randomisation. - Affections cardiaques : insuffisance cardiaque congestive (NYHA ≥ 2), angor instable ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la randomisation, arythmies cardiaques nécessitant un traitement anti-arythmique, hypertension non contrôlée.
Produits étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe regorafenib : regorafenib 160 mg/jour pendant 3 semaines(cycle de 4 semaines) en association aux soins de support - Groupe placebo : équivalent placebo en association aux soins de supports <p>Le traitement pouvait être poursuivi jusqu'à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progression de la maladie selon les critères mRECIST, - Progression clinique de la maladie définie par une dégradation du score ECOG PS≥ 3 ou une détérioration symptomatique incluant une augmentation des paramètres d'évaluation de la fonction hépatique, - Décès quelle que soit la cause, - Toxicité non acceptable, - Retrait de consentement, - Arrêt du traitement dans l'intérêt du patient d'après le médecin traitement, - Non-conformité substantielle avec le protocole - Ou tout autre critère d'interruption de traitement. <p>Les soins de support comprenaient tout médicament ou traitement suivants : antibiotiques, analgésiques, radiothérapie à visée antalgique (limitée aux métastases osseuses), corticoïdes, transfusions, psychothérapie, facteurs de croissance, chirurgie palliative ou autre traitement symptomatique</p>
Critère de jugement principal	Survie globale (SG) définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient (toutes causes confondues).
Parmi les critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression (SSP) déterminée par l'investigateur et définie comme le délai entre la randomisation et la date de la progression de la maladie (radiologique ou clinique) ou du décès toutes causes confondues. - Pourcentage de réponse objective défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète ou une réponse partielle (mRECIST et RECIST 1.1). Les patients ayant arrêté le traitement prématurément sans une évaluation étaient considérés comme non-répondeurs. - Durée médiane de la réponse - Qualité de vie (EQ-5D¹¹ and FACT-hep¹²)
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été calculé de façon à comparer la SG entre les deux groupes. Le protocole prévoyait l'inclusion de 560 patients pour pouvoir détecter un Hazard ratio (HR) de 0,7 avec une puissance de 90% et un risque alpha unilatéral de 2,5%. Ce HR correspond à une médiane de SG de 8 mois dans le groupe placebo et de 11,4 mois dans le groupe regorafenib (+43%).
Méthode de randomisation	<p>La randomisation (2 :1) a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La région géographique d'inclusion : Asie versus reste du monde (le pourcentage de patients asiatiques ne pouvait pas excéder 40%) - Le statut ECOG (0 versus 1), - Le taux d'alphafoeto protéine (< 400 ng/mL versus ≥ 400 mg/mL) - L'atteinte extrahépatique (oui versus non), - l'envahissement macrovasculaire (oui versus non)

¹¹ Le score EQ-5D est un score générique de qualité de vie. Pour être considérée comme cliniquement pertinente, une différence d'au moins 0,1 point doit être observée sur le score EQ-5D index et d'au moins 7 points sur le score EQ-5D VAS.

¹² Le score FACT-hep est un score de qualité de vie spécifique des cancers hépatobiliaires. Une variation d'au moins 8-9 points est considérée comme cliniquement pertinente.

Méthode d'analyse des résultats	<i>Population d'analyse : ITT</i>
	<p><i>Critère de jugement principal :</i> La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meier a été utilisé pour estimer les médianes de SG. Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue sur ce critère.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires :</i> Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha associé aux analyses multiples n'a été utilisée dans cette étude. L'analyse de la SSP a été réalisée selon la même méthodologie que la SG. Les pourcentages de réponse globale ont été comparés avec un test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur les facteurs de stratification. Enfin, les durées médianes de réponse ont été analysées de façon descriptive.</p>

RESULTATS :

► **Caractéristiques des patients inclus :**

Un total de 573 patients a été randomisé dans cette étude : 379 dans le groupe regorafenib et 194 dans le groupe placebo. Les caractéristiques de ces patients, comparables entre les deux groupes, sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (88%), âgés en médiane de 64 ans dans le groupe regorafenib et de 62 ans dans le groupe placebo, en bon état général (ECOG 0 dans plus de 65% des cas) avec un stade Child-Pugh A (conformément aux critères d'inclusion/non inclusion). Environ un tiers des patients a été inclus en Asie.

Les étiologies du CHC les plus fréquentes dans l'étude étaient : hépatite B (environ 37%), cirrhose, alcoolique (environ 25%), et hépatite C (environ 20%). A l'inclusion, le CHC était au stade IV dans plus de 70% des cas, sans envahissement macrovasculaire dans 71% des cas. Les patients avaient une cirrhose dans trois quart des cas.

Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude RESORCE

Caractéristiques N (%)	Régorafénib N=379	Placebo N=194
Sexe		
Homme	333 (87,9%)	171 (88,1%)
Femme	46 (12,1%)	23 (11,9%)
Age (ans)		
Moyenne (DS)	61,8 (±12,4)	61,1 (±11,6)
Médiane (min-max)	64,0 (19-85)	62,0 (23-83)
< 65	199 (52,5%)	116 (59,8%)
≥ 65	180 (47,5%)	78 (40,2%)
Région géographique		
Asie	143 (37,7%)	73 (37,6%)
Reste du monde	236 (62,3%)	121 (62,4%)
Score ECOG		
0	247 (65%)	130 (67%)
1	132 (35%)	64 (33%)
Délai écoulé entre le diagnostic initial et l'instauration du traitement étudié (semaines)		
Moyenne	127,3 (± 121,3)	115,9 (± 94,9)
Médiane (min-max)	92,7 (8,7-1129,0)	87,9 (10,9-531,1)
Délai écoulé entre la plus récente progression/rechute et l'initiation du traitement étudié (semaines)		
N	374	193
Médiane (min-max)	5,4 (0,3-33,9)	5,1 (0,6-32,4)
Etiologie du CHC		
Alcool	90 (23,8%)	55 (28,4%)
Hépatite B	143 (37,7%)	73 (37,6 %)

Hépatite C	78 (20,6%)	41 (21,1%)
Génétique / Métabolique	16 (4,2%)	6 (3,1%)
Stéatohépatite non alcoolique	25 (6,6%)	13 (6,7%)
Inconnu	66 (17,4%)	32 (16,5%)
Autre	12 (3,2%)	4 (2,1%)
Stade TNM à l'inclusion		
Stade I	2 (0,5%)	0
Stade II	27 (7,1%)	12 (6,2%)
Stade IIIA	36 (9,5%)	16 (8,3%)
Stade IIIB	41 (10,8%)	18 (9,3%)
Stade IIIC	5 (1,3%)	0
Stade IVA	22 (5,8%)	17 (8,8%)
Stade IVB	245 (64,5%)	130 (67,0%)
Stade BCLC		
A	1 (0,3%)	0
B	53 (14,0%)	22 (11,3%)
C	325 (85,8%)	172 (88,7%)
Alpha-fœtoprotéine		
< 400 ng/ml	217 (57,3%)	107 (55,2%)
≥ 400 ng/ml	162 (42,7%)	87 (44,9%)
Envahissement macrovasculaire		
Absence	269 (71,0%)	140 (72,2%)
Présence	110 (29,0%)	54 (27,8%)
Pathologie extra-hépatique		
Absence	114 (30,1%)	47 (24,2%)
Présence	265 (69,9%)	147 (75,8%)
Stade Child-Pugh		
A	373 (98,4%)	188 (96,9%)
B	5 (1,3%)	6 (3,1%)
Cirrhose hépatique		
Non	50 (25,8%)	94 (24,8%)
Oui	144 (74,2%)	285 (75,2%)

Les classes pharmaco-thérapeutiques des soins de supports sont listées dans le tableau 2 ci-dessous. Les patients ayant reçu des traitements concomitants pendant l'étude ont été légèrement plus nombreux dans le groupe regorafenib que dans le groupe placebo, notamment pour les médicaments dermatologiques (56,2% vs. 39,2%), les médicaments du système digestif et métabolisme (87,1% vs. 76,3%) et ceux du système respiratoire (48,0% vs. 35,1%), cf. tableau 2.

Tableau 2 : soins de supports dans l'étude RESORCE

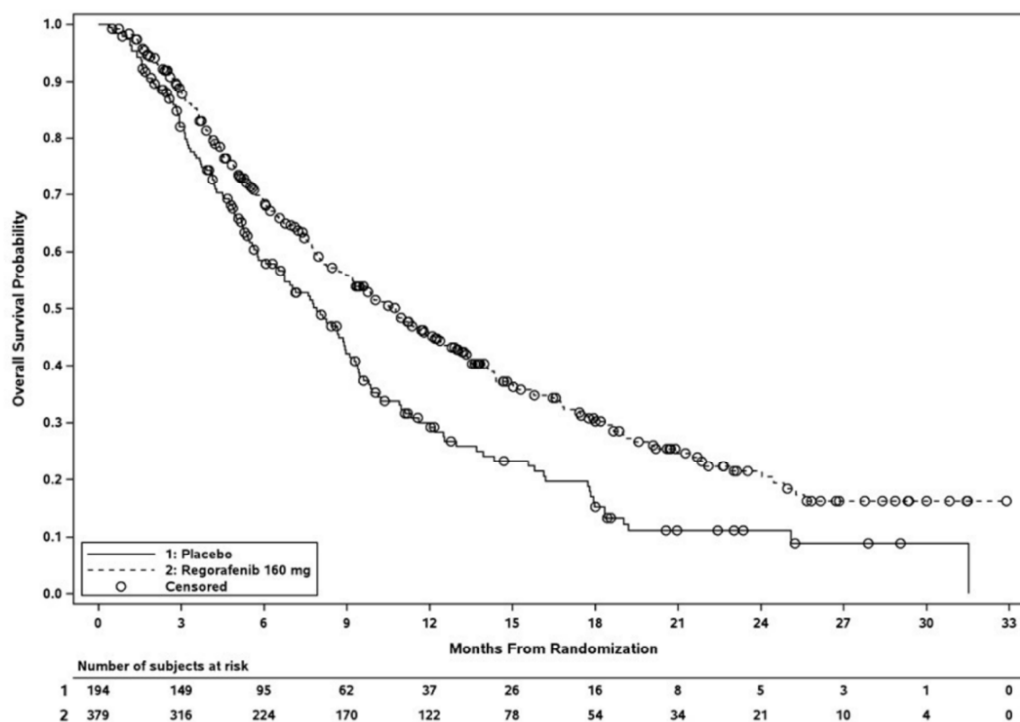
Classe ATC	Régorafénib N=379 N (%)	Placebo N=194 N (%)
	372 (98,2%)	187 (96,4%)
Nombre de patients ayant reçu au moins un traitement concomitant (%)	330 (87,1%)	148 (76,3%)
Système digestif et métabolisme	220 (58,0%)	93 (47,9%)
Anti-infectieux à usage systémique	60 (15,8%)	26 (13,4%)
Antinéoplasiques et immunomodulateurs ^a	22 (5,8%)	7 (3,6%)
Antiparasitaires, insecticides et répulsifs	237 (62,5%)	110 (56,7%)
Sang et organes hématopoïétiques	321 (84,7%)	149 (76,8%)
Système cardiovasculaire	213 (56,2%)	76 (39,2%)
Médicaments dermatologiques	190 (50,1%)	88 (45,4%)
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	146 (38,5%)	66 (34,0%)
Système nerveux	265 (69,9%)	136 (70,1%)
Système respiratoire	182 (48,0%)	68 (35,1%)
Organes sensoriels	183 (48,3%)	74 (38,1%)
Hormones systémiques, hormones sexuelles et insuline exclues	126 (33,2%)	50 (25,8%)
Non classable	8 (2,1%)	2 (1,0%)
Divers	192 (50,7%)	96 (49,5%)

► Critère de jugement principal : survie globale

La médiane de SG a été de 10,6 mois (IC95% [9,1 ; 12,1]) dans le groupe regorafenib et de 7,8 mois (IC95% [6,3 ; 8,8]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,8 mois en faveur de regorafenib : HR=0,63 IC95% [0,50 ; 0,79], p=0,00002.

Une méthode de ré-échantillonnage de type bootstrap a été utilisée afin d'estimer l'intervalle de confiance de la différence absolue des médianes de SG. Ainsi, avec cette méthode, la différence absolue des médianes de SG a été estimée à 2,7 mois avec un IC95% allant de 0,8 à 5,0 mois.

Figure 1 : survie globale (population ITT)



Les résultats issus des analyses en sous-groupes rapportés dans le tableau 3 ci-dessous, sont globalement cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Tableau 3: analyses en sous-groupe de la survie globale

Variable	Subgroup	N	# Events	# Censored	Hazard Ratio (Reg/Pla)		Median (Days)	
					Estimate	95% CI	Placebo	Regorafenib
Age Group	<65 years	315	205	110	0.653	(0.493, 0.865)	211 (156, 267)	298 (232, 341)
	≥ 65 years	258	168	90	0.740	(0.536, 1.021)	260 (202, 307)	354 (278, 405)
Sex	Male	504	327	177	0.651	(0.520, 0.815)	241 (173, 280)	324 (269, 383)
	Female	69	46	23	0.884	(0.484, 1.616)	233 (148, 297)	292 (114, 499)
Geographical Region	Asia	216	142	74	0.651	(0.462, 0.916)	158 (112, 268)	278 (214, 354)
	ROW	357	231	126	0.684	(0.523, 0.895)	253 (211, 288)	332 (278, 425)
ECOG PS (RAVE)	0	377	231	146	0.610	(0.468, 0.795)	260 (202, 288)	388 (323, 451)
	1	196	142	54	0.781	(0.551, 1.107)	192 (126, 260)	194 (161, 278)
AFP Grouping (RAVE)	<400 ng/mL	324	194	130	0.673	(0.502, 0.902)	282 (233, 366)	405 (343, 493)
	≥400 ng/mL	249	179	70	0.677	(0.499, 0.919)	174 (142, 244)	223 (178, 261)
Baseline Child Pugh Score	A5	362	222	140	0.599	(0.455, 0.788)	244 (174, 283)	360 (303, 432)
	A6	199	141	58	0.802	(0.570, 1.127)	228 (146, 268)	264 (184, 339)
Extrahepatic Disease (RAVE)	Absence	161	103	58	0.968	(0.632, 1.482)	296 (234, 430)	326 (261, 421)
	Presence	412	270	142	0.601	(0.470, 0.769)	196 (157, 260)	313 (248, 369)
Macrovascular Invasion (RAVE)	Absence	409	259	150	0.670	(0.520, 0.862)	260 (208, 284)	344 (293, 403)
	Presence	164	114	50	0.670	(0.457, 0.983)	157 (106, 253)	232 (180, 332)
HCC Etiology - Hep B	N	357	238	119	0.732	(0.562, 0.953)	260 (202, 296)	332 (278, 401)
	Y	216	135	81	0.576	(0.406, 0.817)	161 (127, 268)	269 (223, 366)
HCC Etiology - Hep C	N	454	295	159	0.646	(0.510, 0.819)	230 (167, 268)	313 (272, 372)
	Y	119	78	41	0.788	(0.494, 1.257)	267 (174, 294)	331 (225, 472)
HCC Etiology - Alcohol Use	N	428	273	155	0.591	(0.461, 0.757)	202 (161, 253)	313 (260, 366)
	Y	145	100	45	0.920	(0.613, 1.381)	296 (230, 484)	339 (240, 405)

Abbreviations: AFP = alpha fetoprotein; CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FAS = full analysis set; HCC = hepatocellular carcinoma; Hep = hepatitis virus; IVRS = interactive voice response system; Pla = placebo; RAVE = validated electronic system for data collection; Reg = regorafenib (160 mg); ROW = rest of the world.

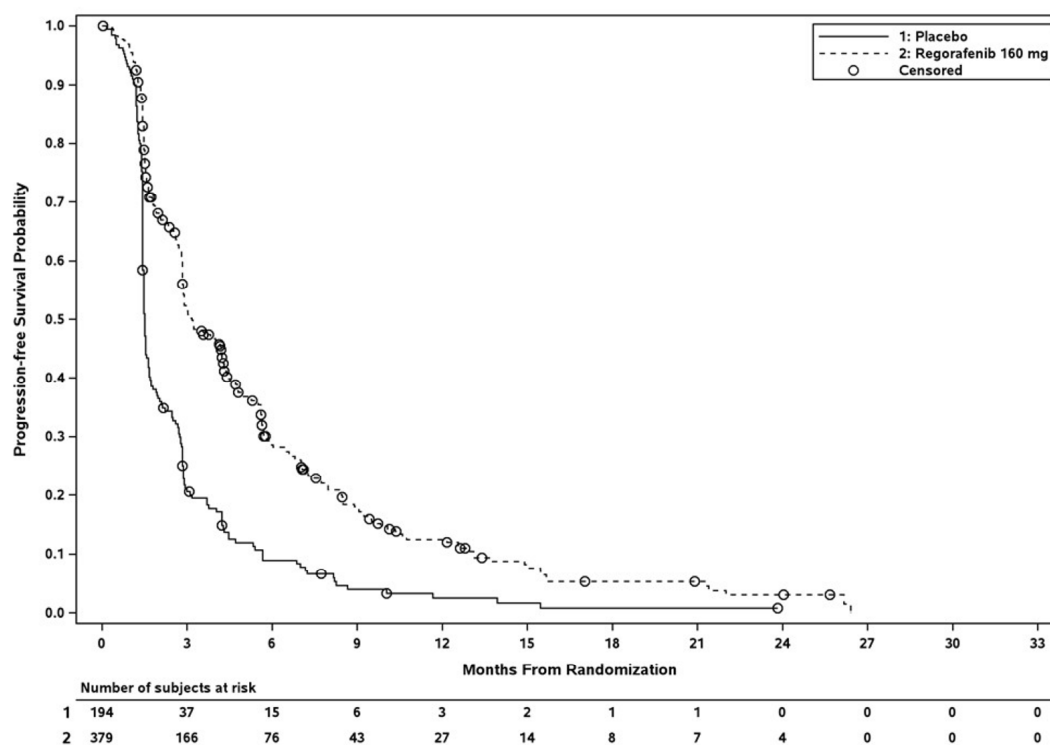
A hazard ratio <1 indicates superiority of Regorafenib 160 mg (experimental) over Placebo (control). Hazard ratio and CIs are based on an unstratified Cox Regression Model.

■ Critères de jugement secondaires

Survie sans progression (selon l'investigateur)

La médiane de SSP estimée par l'investigateur a été de 3,1 mois (IC95% = [2,8 ; 4,2]) dans le groupe regorafenib et de 1,5 mois (IC95% = [1,4 ; 1,6]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,6 mois. Aucune analyse de la SSP par un comité de relecture indépendant n'a été effectuée.

Figure 2 : survie sans progression selon l'investigateur (mRECIST)



Autres critères secondaires d'efficacité

Les pourcentages de réponse globale et les durées médianes de réponse (selon mRECIST et RECIST1.1) sont rapportés dans le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 4 : pourcentage de réponse globale dans l'étude RESORCE

	Régorafénib N=379 n (%)	Placebo N=194 n (%)	Différence [IC 95%]
Pourcentage de réponse globale (mRECIST)	10,6 % (40/379)	4,1% (8/194)	-6,61 % [-10,84 ; -2,39]
- Réponse complète	0,5 % (2/379)	0	/
- Réponse partielle	10 % (38/379)	4,1% (8/194)	/
Pourcentage de réponse globale (RECIST 1.1)	6,6 % (25/379)	2,6% (5/194)	-4,15 % [-7,55 ; -0,75]
- Réponse complète	0	0	/
- Réponse partielle	6,6 % (25/379)	2,6% (5/194)	/

La durée médiane de réponse a été de 3,5 mois dans le groupe regorafenib et de 2,7 mois dans le groupe placebo avec une évaluation selon mRECIST et de 5,9 mois dans le groupe regorafenib et de 5,6 mois dans le groupe placebo selon RECIST 1.1.

Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée avec un score générique (EQ-5D index et VAS) et un score spécifique de la maladie (FACT-hep).

A la fin du traitement, les pourcentages de remplissage des questionnaires ont été de :

- 56,7% dans le groupe placebo et 47,0% dans le groupe regorafenib pour EQ-5D index,
- 57,7% dans le groupe placebo et 47,5% dans le groupe regorafenib pour EQ-5D VAS,
- 57,2% dans le groupe placebo et 47,0% dans le groupe regorafenib pour FACT-hep.

Au total, les résultats disponibles suggèrent l'absence de différence cliniquement pertinente entre les deux groupes de traitements (cf. tableau 4). Toutefois, les faibles pourcentages de remplissage et le caractère exploratoire (sans hypothèse prédéfinies dans le protocole et sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples) de ces critères limitent fortement la portée des conclusions sur la qualité de vie.

Tableau 5 : analyse de la qualité de vie dans l'étude RESORCE (population évaluable)

	Groupe placebo	Groupe régorafenib	Différence [IC 95%]	p-value	Seuil de pertinence clinique (MID)
EQ-5D index*	0,77 [0,75 ; 0,79]	0,76 [0,75 ; 0,78]	-0,01 [-0,03 ; 0,02]	0,47	0,1
EQ-5D VAS*	73,45 [71,84 ; 75,06]	71,68 [70,46 ; 72,90]	-1,77 [-3,58 ; 0,04]	0,06	10
FACT-hep*	133,17 [131,21 ; 135,12]	129,31 [127,84 ; 130,79]	-3,85 [-6,06 ; -1,65]	0,0006	8-9

*Résultats exprimés en aire sous la courbe (méthode des moindres carrés – [IC 95%])

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude de phase III (RESORCE)

Les analyses de tolérance ont été réalisées chez les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT modifié) soit 374 patients dans le groupe regorafenib et 193 dans le groupe placebo.

Les événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe regorafenib que dans le groupe placebo notamment ceux de grades ≥ 3 (79,7% vs 58,5%), ceux ayant conduit à une

modification de dose (54,0% vs 10,4%) ou à l'interruption définitive du traitement (10,4% vs. 3,6%), (tableau 5).

Tableau 6 : données de tolérance de l'étude RESORCE

	Régorafénib N=374 N (%)	Placebo N=193 N (%)
Au moins un EI	394 (100%)	179 (92,7%)
Au moins un EI lié au traitement	346 (92,5%)	100 (51,8%)
Au moins un EI de grade 3 ou plus	298 (79,7%)	113 (58,5%)
Au moins un EI de grade 3 ou plus lié au traitement	194 (51,9%)	34 (17,6)
Au moins un EI grave,	166 (44,4%)	90 (46,6%)
Au moins un EI grave lié au traitement	39 (10,4%)	5 (2,6%)
EI ayant conduit à une modification de dose	255 (68,2%)	60 (31,1%)
EI ayant conduit à une modification de dose lié au traitement	202 (54,0%)	20 (10,4%)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement	93 (24,9%)	37 (19,2%)
EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement lié au traitement	39 (10,4%)	7 (3,6%)

Les EI les plus fréquemment rapportés (>25%) dans le groupe regorafénib ont été : syndrome mains-pieds (51,3% vs 6,7% dans le groupe placebo), diarrhée (41,2% vs 15,0%), diminution de l'appétit (30,7% vs 14,0%), hypertension (30,7% vs 6,2%) et fatigue (28,6% vs 24,4%).

Les EI de grade 3 liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe regorafénib ont été : hypertension (12,8% vs 3,1%) ; syndrome mains-pieds (12,3% vs 0,5%), augmentation de la bilirubinémie (5,1% vs 1,0%), augmentation des ASAT (4,5% vs 4,7%) et hypophosphatémie (4,3% vs 0,5%).

8.2.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	lésions hépatiques sévères événement ischémique cardiaque hypertension et crises hypertensives hémorragie syndrome main-pied syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) perforations et fistules gastro-intestinales syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) infection
Risques importants potentiels	complications de cicatrisation maladie pulmonaire interstitielle fibrillation atriale toxicité sur la reproduction et le développement lésions rénales phototoxicité microangiopathie thrombotique
Informations manquantes	tolérance chez les insuffisants hépatiques sévères tolérance dans la population pédiatrique tolérance chez les patients avec des antécédents de maladie cardiaque tolérance chez les patients atteints d'un CHC ayant interrompu leur traitement antérieur par sorafenib en raison de la toxicité de ce produit

08.3 Résumé & discussion

L'extension d'indication de STIVARGA (regorafenib) dans « le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire qui ont été traités antérieurement par sorafenib » est principalement fondée sur une étude de phase III, en double aveugle, ayant comparé le regorafénib (+ les soins de support) au placebo (+ les soins de support) chez 573 patients atteints

d'un CHC, ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib¹³, avec une fonction hépatique non altérée (Child Pugh A) et un état général préservé (ECOG 0-1).

L'ajout du régorafenib aux soins de support a permis d'allonger la médiane de survie globale (critère de jugement principal) : 10,6 mois (IC95% [9,1 ; 12,1]) dans le groupe regorafenib et de 7,8 mois (IC95% [6,3 ; 8,8]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 2,8 mois en faveur de regorafenib ; HR=0,63 IC95% = [0,50 ; 0,79], p=0,00002.

Dans le groupe regorafenib, la médiane de survie sans progression a été de 3,1 mois et de 1,5 mois dans le groupe placebo, HR=0,46 IC95% = [0,37 ; 0,56]. Les analyses de qualité de vie mesurée par les questionnaires génériques (EQ-5D index et VAS) et spécifique de la maladie (FACT-hep) suggèrent l'absence de différence cliniquement pertinente entre les deux groupes. Toutefois, le nombre important de données manquantes (environ 50% de patients évalués à la fin du traitement) et le caractère exploratoire de ces données limitent fortement l'interprétation de ce critère et aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

Le profil de tolérance a été plus marqué dans le groupe regorafenib que dans le groupe placebo notamment en termes d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 lié au traitement (51,9% vs 17,6%), d'EI grave lié au traitement (10,4% vs 2,6%), d'EI lié au traitement ayant conduit à une modification de dose (54,0% vs 10,4%) ou à l'interruption définitive du traitement (10,4% vs. 3,6%). Les risques importants identifiés dans le PGR de STIVARGA sont : lésions hépatiques sévères, événement ischémique cardiaque, hypertension et crises hypertensives, hémorragie, syndrome main-pied, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, perforation et fistules gastro-intestinales, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell et infection.

Au total, l'ajout de regorafenib aux soins de support s'est traduit par un gain modeste (+2,8 mois) en termes de survie globale au détriment d'un profil de tolérance dégradée notamment en termes d'EI lié au traitement de grades ≥ 3 (51,9% vs. 17,6%) ou entraînant l'arrêt définitif du traitement (10,4% vs. 3,6%). Par ailleurs, ce gain d'efficacité a été observé dans une population très sélectionnée avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. Aucune donnée n'est disponible pour documenter l'efficacité et la tolérance de regorafenib chez les patients n'ayant pas toléré sorafenib et/ou chez ceux avec un état général détérioré ou une fonction hépatique altérée. La Commission souligne que la population incluse dans cette étude pivot n'est pas représentative de la population traitée en pratique réelle de soins à ce stade de la maladie.

Compte tenu des données disponibles, il est attendu un impact de regorafenib sur la morbi-mortalité chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. Au vu du profil de tolérance marqué et connu de regorafenib, ce traitement pourrait avoir un retentissement négatif sur la qualité de vie des patients.

Il n'est pas attendu de cette spécialité un impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, STIVARGA apporte au mieux une réponse partielle dans une population restreinte au besoin médical identifié.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du PGR européen, le laboratoire a mis en place une étude post-AMM de tolérance (post-approval safety study – PASS). Il s'agit d'une étude observationnelle internationale dont l'objectif est de collecter des données de tolérance chez des patients traités par regorafenib en vie réelle pour un carcinome hépatocellulaire (étude REFINE). Le rapport final de cette étude est attendu pour octobre 2022.

¹³ Dose minimale de 400 mg par jour pendant au moins 20 jours au cours des 28 derniers jours de traitement par sorafenib

Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement curatif (chirurgie, transplantation, ablation par radiofréquence), un traitement systémique peut être proposé avec comme objectif d'augmenter la survie des patients. Ainsi, au stade multinodulaire (stade BCLC B), la chimio-embolisation intra-artérielle est généralement recommandée et en cas d'atteinte extra-hépatique (stade BCLC C) chez les patients avec un état général préservé (ECOG 0-1) et une bonne fonction hépatique (Child-Pugh A), un traitement par sorafenib est préconisé. Jusqu'à la présente extension d'indication de STIVARGA, aucun traitement chez les patients en progression pendant ou après un traitement systématique par sorafenib n'était recommandé.

Pour les patients avec une maladie très avancée (BCLC D), un état général détérioré ou une fonction hépatique très altérée, seuls les soins de supports doivent être envisagés

Place de STIVARGA (regorafenib) dans la stratégie thérapeutique :

STIVARGA est un traitement de 2^{ème} ligne thérapeutique chez les patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire, en bon état général (ECOG 0-1), avec une fonction hépatique non altérée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. Son utilisation doit se faire en association aux soins de supports. A ce stade de la maladie, la Commission souligne la nécessité d'une validation de la prescription de STIVARGA lors d'une RCP spécialisée dans le carcinome hépatocellulaire. En raison du profil de tolérance marquée de cette spécialité, une surveillance étroite des patients traités par régorafenib est également recommandée.

Faute de données cliniques, la Commission considère que STIVARGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec un état général dégradée, une fonction hépatique altérée ou n'ayant pas bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le carcinome hépatocellulaire est une maladie grave engageant le pronostic vital à court terme.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement dans une population très sélectionnée de patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. Dans les autres situations cliniques de l'AMM, faute de données, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à visée curative.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib. La Commission considère que STIVARGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des autres situations cliniques de l'AMM.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- La gravité du carcinome hépatocellulaire,
 - Du nombre restreint de patients concernés par cette indication,
 - Du besoin médical important dans cette maladie,
 - De la réponse très partielle au besoin identifié (impact modéré sur la morbi-mortalité observé dans une population sélectionnée avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib,
 - Du retentissement potentiel de regorafenib sur la qualité de vie des patients en vie réelle du fait de son profil de tolérance marqué et connu,
 - Des limites de transposabilité des données de l'étude d'efficacité et de tolérance disponibles due aux critères d'inclusion/non inclusion de l'étude RESORCE,
 - Et de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- STIVARGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafenib, le service médical rendu par STIVARGA est :

- important chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Chez les patients avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de regorafenib en association aux soins de support, par rapport au placebo en association aux soins de support, dans une population très sélectionnée et non représentative de la population traitée à ce stade de la maladie,
- avec un gain modeste en termes de survie globale (+2,8 mois) sans donnée robuste sur la qualité de vie,
- et au détriment d'une tolérance dégradée, notamment en termes d'événements indésirables liés au traitement de grades ≥ 3 (51,9% vs 17,6%),

la Commission considère que STIVARGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avec un bon état général, une fonction hépatique préservée et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib.

10.2.2 Dans les autres situations cliniques de l'AMM

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de STIVARGA dans cette extension d'indication est celle des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), ayant un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib). Cette population peut être estimée à partir des données suivantes :

- En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancer du foie a été estimé à 9 628 nouveaux cas³. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.
- Les carcinomes hépatocellulaires représentent environ 90% des cancers du foie², soit 8 665 nouveaux cas par an,
- Lors de l'évaluation de NEXAVAR (sorafenib) en 2008 par la Commission de la transparence, il avait été estimé que :
 - 50% des carcinomes hépatocellulaires sont découverts à un stade intermédiaire ou avancé (stade B et C de la classification BCLC) parmi lesquels 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,
 - Soit environ 1 700 nouveaux patients par an traités par sorafenib,
- la Commission considère que dans au moins 50% des cas, les patients ne sont pas éligibles à un traitement de 2^{ème} ligne par regorafenib du fait du profil de tolérance défavorable du traitement antérieur par sorafenib. En effet, dans l'étude pivot de NEXAVAR, parmi les patients du groupe sorafenib 31,6% ont eu un événement indésirable conduisant à l'arrêt du traitement et 51,5% ont eu un événement indésirable conduisant à une interruption du traitement.
- Aucune donnée de la littérature n'est disponible pour estimer la proportion de patients conservant un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique non altérée après un traitement par sorafenib. D'après avis d'experts, ce nombre est vraisemblablement restreint en pratique (environ 600 patients) car peu de patients conservent un bon état général (ECOG 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) à ce stade de la maladie.

Au total, la population cible de STIVARGA dans cette extension d'indication est au maximum de 600 patients par an.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire, avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'AMM.

► **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.