

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 novembre 2016

*Date d'examen par la Commission : 5 octobre 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 19 octobre 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 9 novembre 2016.****trifluridine / tipiracil*****LONSURF 15 mg / 6,14 mg, comprimé pelliculé**

B/20 (CIP : 34009 300 577 7 3)

B/60 (CIP 34009 300 577 9 7)

LONSURF 20 mg/8,19 mg, comprimé pelliculé

B/20 (CIP 34009 300 578 0 3)

B/60 (CIP 34009 300 578 2 7)

Laboratoire SERVIER

Code ATC	L01BC59 (analogue de la pyrimidine)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Lonsurf est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR, - ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements. »

SMR	Faible.
ASMR	Compte tenu de la faible quantité d'effet versus placebo (différence en médiane de survie globale de 1,8 mois et en médiane de survie sans progression de 9 jours) ainsi que du profil de tolérance (toxicité principalement hématologique), la Commission considère que LONSURF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.
ISP	Absence d'ISP.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu d'une activité modeste au prix d'une toxicité principalement hématologique, il ne peut être proposé que chez des patients préalablement traités par tous les traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR). De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance est de 0-1.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date : 25 / 04 / 2016 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BC Analogues de la pyrimidine L01BC59 Trifluridine en association

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité LONSURF, comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

LONSURF est composé d'un antinéoplasique, analogue nucléosidique de la thymidine, la trifluridine, et d'un inhibiteur de la thymidine phosphorylase (TPase), le chlorhydrate de tipiracil.¹

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lonsurf est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) :
- précédemment traités par les traitements disponibles comprenant les chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotecan, les agents anti-VEGF et les agents anti-EGFR,
- ou qui ne sont pas éligibles à ces traitements. »

04 POSOLOGIE

« Chez l'adulte, la dose initiale recommandée est 35 mg/m²/dose administrée par voie orale, à raison de 2 administrations par jour, aux Jours 1 à 5 puis aux Jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours). Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice thérapeutique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable (voir rubrique 4.4 du RCP).

La dose à prendre lors de chaque administration doit être calculée en fonction de la surface corporelle (SC). Le résultat obtenu pour la dose doit être arrondi au palier de 5 mg supérieur le plus proche. La dose ne doit pas dépasser 80 mg/dose.

Le patient ne doit pas compenser les doses oubliées ou non prises. »

¹ Suite à son entrée dans les cellules cancéreuses, la trifluridine est phosphorylée par la thymidine kinase, puis métabolisée au sein de la cellule en un substrat de l'acide désoxyribonucléique (ADN), et ensuite directement incorporée dans l'ADN, interférant ainsi avec les fonctions de l'ADN, de façon à empêcher la prolifération des cellules cancéreuses.

L'ensemble des informations relatives à la posologie et à l'administration du produit sont disponibles dans le RCP.

05 BESOIN MEDICAL

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France². Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 93% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Entre 20 et 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie³. Le taux de survie à 5 ans varie de 5 à 15% chez les malades ayant une maladie métastatique généralisée⁴.

En cas de progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et cétuximab ou panitumumab et/ou bevacizumab les options thérapeutiques sont limitées et un seul médicament dispose d'une AMM dans cette situation : le régorafénib qui est réservé à des patients avec un état général conservé (score de performance ECOG de 0-1). Les recommandations européennes de l'ESMO de 2014⁵ laissaient la possibilité également à une inclusion de ces patients dans les études cliniques.

Le pronostic des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique après échec de la chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidines associée aux antiVEGF et aux anti-EGFR en fonction du statut de la tumeur, reste mauvais et la médiane de survie globale est généralement moins de 6 mois⁶. De ce fait, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert.

² Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013.

³ Schmoll HJ, Van CE, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23: 2479–516

⁴ Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. *Int J Cancer* 2012;131: 1649–58

⁵ Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2014;25 (supplement 3): iii1-9

⁶ 5 mois dans le groupe placebo et soins de support de l'étude pivot régorafénib

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
régorafénib (STIVARGA)	Bayer Santé	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal 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.	14/05/2014	<ul style="list-style-type: none">- Faible chez les patients dont le score de performance est 0-1- Insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1	(Compte tenu du profil de tolérance et de la faible quantité d'effet, la Commission considère que STIVARGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.)	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

STIVARGA (régorafénib) est le comparateur cliniquement pertinent de LONSURF.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE : OUI/NON
Etats-Unis	Oui
Japon	Oui, l'indication de l'AMM au japon « unresectable advanced or recurrent colorectal cancer »
NICE (Royaume-Uni)	a recommandé sa prise en charge dans l'indication AMM actuelle (24/08/2016)
Suède, Espagne, Autriche, Slovaquie, Hongrie, Allemagne	Oui

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier repose sur :

- Une étude de phase II (J003-10040030) réalisée au Japon ayant comparé LONSURF au placebo, tous deux associés aux soins de support chez des patients ayant un cancer colorectal avancé ou récidivant et non opérable, pour lequel ils avaient reçus 2 chimiothérapies ou plus.
Le seuil pour le risque alpha global choisi dans cette étude a été de 0,2 en situation bilatérale (correspondant à 0,1 en situation unilatérale). En conséquence, il ne peut s'agir en aucun cas d'un essai de confirmation. L'objectif principal (survie globale) était seulement de mieux préparer de futurs essais de phase III. Ainsi, les résultats de cet essai ne sont pas susceptibles d'apporter une précision sur l'appréciation de la quantité d'effet de LONSURF dans cette indication. Cette étude ne sera donc pas retenue.
- Une étude pivot de phase III (étude RECOURSE) ayant évalué la supériorité de LONSURF versus placebo, tous deux associés aux soins de support, sur la survie globale dans le traitement de cancer colorectal métastatique en progression après toutes les lignes de traitements standards recommandés.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude RECOURSE⁷

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de LONSURF versus placebo, tous deux associés aux soins de support chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant eu une progression de la maladie après toutes les lignes de traitements standards recommandés.

Cette étude a été réalisée entre juin 2012 et janvier 2014.

Critères d'inclusion :

Patients âgés de 18 ans ou plus, ayant un cancer colorectal métastatique avancé ou récidivant (confirmé par histologie ou cytologie), avec un génotypage KRAS déterminé (sauvage/mutant), un score de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (PS-ECOG) de 0 ou 1, traités

⁷ RJ Mayer, E Van Cutsem, A Falcone, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer + supplementary material protocol. N Engl J Med 2015;372(20):1909-19.

précédemment par au moins 2 traitements standards pour un cancer métastasé, en échec ou intolérants à ces traitements:

- Traitements standards : chimiothérapie (fluoropyrimidine, irinotécan et oxaliplatine) et anticorps monoclonal anti-VEGF (bevacizumab), et pour le type KRAS sauvage, au moins un anticorps monoclonal anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab),
- Progression documentée dans les 3 mois suivant la dernière administration de chaque traitement,
- Patients ayant arrêté le traitement standard pour toxicité inacceptable et non éligibles à sa reprise,
- Patients ayant reçu un traitement adjuvant et ayant eu une rechute pendant ou dans les 6 mois après la fin de ce traitement.

La (les) lésion(s) cancéreuse(s) doit (doivent) être classée(s) en mesurable(s) ou non mesurable(s) selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Le patient doit avoir des fonctions médullaire, hépatique, et rénale peu perturbées dans les 7 jours précédant le début du traitement.

Critères de non inclusion :

- Maladies ou conditions médicales graves,
- Traitement antérieur par LONSURF,
- Événements indésirables (EI) non résolus de grade Common Terminology Criteria For Adverse Events (CTCAE) égal ou supérieur à 2 attribué aux traitements antérieurs (excepté pour l'anémie, l'alopécie, la dépigmentation de la peau, et la neurotoxicité),
- Traitement par un anti-cancéreux dans les 3 à 4 semaines avant l'inclusion, une radiothérapie dans les 2 à 4 semaines avant l'inclusion, ou une chirurgie importante dans les 4 semaines avant l'inclusion.

Traitements évalués

Les patients ont été randomisés (ratio 2: 1) pour recevoir :

- soit LONSURF: 35 mg/m²/dose administré par voie orale 2x/j aux jours 1 à 5 puis aux jours 8 à 12 de chaque cycle de traitement (1 cycle de traitement = 28 jours).
- soit un placebo : administré par voie orale 2x/j, avec le même schéma d'administration que le traitement à l'étude.

Chaque groupe de traitement reçoit en plus des soins de support.

Le traitement était maintenu jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'attribution du traitement était stratifiée en fonction du statut mutationnel KRAS (muté versus sauvage), temps depuis le diagnostic de la première métastase (< 18 mois/≥ 18 mois), région géographique (Asie/Ouest)].

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie sans progression (SSP), définie par l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première observation d'une progression de la maladie (selon critères RECIST⁸. Cf.détails en annexe) ou la date de décès quelle qu'en soit la cause (selon ce qui survenait en premier).

⁸ Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :
Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

- Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions
- complète : disparition de toutes les lésions tumorales

- le taux de réponse objective, définie comme la proportion de patients randomisés pour lesquels une réponse tumorale complète (RC) ou partielle (RP) a été observée.
- la durée de la réponse (pour les patients ayant comme meilleure réponse globale une réponse complète ou partielle) : délai entre la date de réponse complète ou réponse partielle à la date de survenue de la progression radiologique selon les critères RECIST version 1.1, évaluée par l'investigateur).
- le temps de survenue de l'échec au traitement (délai entre la date de randomisation et la date de progression radiologique de la maladie, ou l'arrêt définitif du traitement, ou le décès quelle qu'en soit la cause).
- le taux de contrôle de la maladie (proportion de patients ayant comme meilleure réponse globale une réponse complète, partielle, ou une maladie stable selon les critères RECIST version 1.1, évaluée par l'investigateur). La meilleure réponse globale correspondait à une maladie stable si la stabilité de la maladie était maintenue sur une période d'au moins 6 semaines depuis la randomisation.

Résultats :

Au total, 800 patients ont été randomisés dans l'étude, leur âge médian était de 63 ans. Tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1.

La localisation première de la maladie était le côlon (62%) ou le rectum (38%). A l'inclusion, le gène KRAS était de type sauvage (49% des patients) ou avait subi une mutation (51% des patients). Le nombre médian de lignes de traitement antérieurement conduites pour traiter la maladie métastatique était égal à 3 (82,5% des patients).

Tableau 1 – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude (population ITT)

			LONSURF (N = 534)	Placebo (N = 266)
Sexe	Homme	n (%)	326 (61,0)	165 (62,0)
	Femme	n (%)	208 (39,0)	101 (38,0)
Age (ans)		Moyenne (DS)	61,5 (10,2)	61,5 (10,5)
		Médiane	63,0	63,0
		Min - Max	27,0 ; 82,0	27,0 ; 82,0
	< 65	n (%)	300 (56,2)	148 (55,6)
	65 -75	n (%)	198 (37,1)	94 (35,3)
	≥ 70	n (%)	128 (24,0)	56 (21,1)
	≥ 75	n (%)	36 (6,7)	24 (9,0)
Origine ethnique	Blanc/Caucasien	n (%)	306 (57,3)	155 (58,3)
	Asiatique/Oriental	n (%)	184 (34,5)	94 (35,3)
	Afro-américain/Noir	n (%)	4 (0,7)	5 (1,9)
PS-ECOG	0	n (%)	301 (56,4)	147 (55,3)
	1	n (%)	233 (43,6)	119 (44,7)
Type KRAS	Sauvage	n (%)	262 (49,1)	131 (49,2)
	Muté	n (%)	272 (50,9)	135 (50,8)
Site primaire de la maladie	Cancer du côlon	n (%)	338 (63,3)	161 (60,5)
	Cancer du rectum	n (%)	196 (36,7)	105 (39,5)
Temps depuis le diagnostic de la 1 ^{ère} métastase	< 18 mois	n (%)	111 (20,8)	55 (20,7)
	≥ 18 mois	n (%)	423 (79,2)	211 (79,3)
Nombre de traitements antérieurs*	2	n (%)	95 (17,8)	45 (16,9)
	3	n (%)	119 (22,3)	54 (20,3)

Principaux traitements antérieurs ^{abc} ≥ 4	n (%)	320 (59,9)	167 (62,8)
Bevacizumab	n (%)	534 (100)	265 (99,6)
Cetuximab/Panitumumab	n (%)	278 (52,1)	144 (54,1)
Uniquement pour les patients de type KRAS sauvage	n (%)	259 (99,6) ^d	133 (99,3) ^e
Fluoropyrimidine	n (%)	534 (100)	266 (100)
Irinotécan	n (%)	534 (100)	266 (100)
Oxaliplatine	n (%)	534 (100)	266 (100)
Régorafénib	n (%)	91 (17,0)	53 (19,9)
Autre	n (%)	471 (88,2)	237 (89,1)

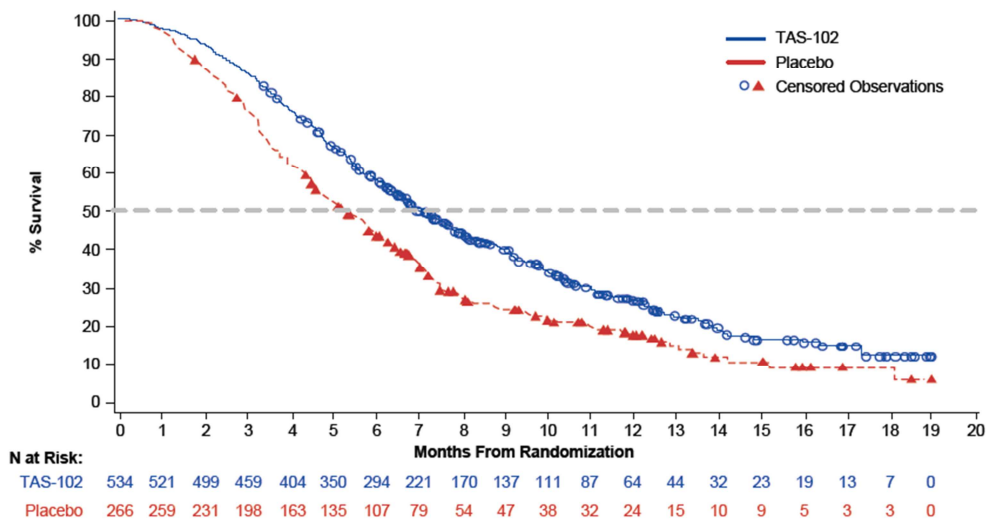
a : patients comptés dans chaque catégorie concernée ; b : inclus les traitements neoadjuvants, adjuvants, métastatiques ; c : la catégorie fluoropyrimidine inclus : fluorouracile, capécitabine, doxifluridine, S-1, tegafur et UFT ; d : n = 260 pour les patients de type KRAS sauvage (utilisé pour le dénominateur du pourcentage) ; n = 134 pour les patients de type KRAS sauvage (utilisé pour le dénominateur du pourcentage) ; e : n = 134 pour les patients de type KRAS sauvage

* correspond à une monothérapie anti-cancéreuse ou à une association de traitements anti-cancéreux reçus sans interruption et ne correspond pas à un nombre de lignes de traitement. En effet, le passage à une ligne de traitement supérieure pour un patient donné nécessite la progression (clinique ou radiologique) de la maladie chez ce patient.

Critère de jugement principal :

Avec suivi médian de 8,29 mois, l'analyse de la survie globale réalisée suite à la survenue de 72% (n = 574) des événements a montré une médiane de survie globale de 7,1 mois dans le groupe LONSURF versus 5,3 mois dans le groupe placebo (HR = 0,68; IC 95% [0,58 ; 0,81]), soit un gain absolu de 1,8 mois.

Figure 1. Courbe de Survie Globale de l'étude RECOURSE (ITT)



TAS 102 = LONSURF

Critères secondaires de jugement

La médiane de survie sans progression a été de 2 mois dans le groupe LONSURF versus 1,7 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 9 jours (HR=0,48, IC 95% [0,41 ; 0,57]).

Le taux de réponse globale n'a pas différé entre les deux groupes : 1,6% dans le groupe LONSURF versus 0,4% dans le groupe placebo.

Le taux de contrôle de la maladie qui associe au taux de réponse globale, la stabilisation de la maladie a été de 44% dans le groupe LONSURF versus 16% dans le groupe placebo, $p < 0,0001$.

Le temps de survenue de l'échec au traitement a été de 1,9 mois versus 1,7 mois soit un gain absolu de 6 jours (HR=0,50, IC 95% [0,42 ; 0,58]).

La durée médiane de passage à un score PS-ECOG supérieur ou égal à 2 a été de 5,7 mois dans le groupe LONSURF versus 4,0 mois dans le groupe placebo (HR= 0,66, IC 95% [0,56 ; 0,78]).

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie selon une échelle validée ou toute autre donnée permettant d'apprécier le bénéfice clinique dans cette situation notamment l'évolution du score de la douleur ou l'utilisation d'analgésiques pour le contrôle de celle-ci.

Traitements anti-cancéreux reçus après l'étude

Les traitements anti-cancéreux (monothérapie ou association) reçus par les patients après l'étude ont été comparable dans les deux groupes.

Tableau 2 – Traitements anti-cancéreux reçus après la fin de la période de traitement de l'étude - (population ITT, N = 800)

Traitement	Nombre (%) de patients		
	LONSURF (N = 534)	Placebo (N = 266)	Total (N = 800)
Chirurgie	6 (1,1) ^a	5 (1,9)	11 (1,4)
Chirurgie ou autre thérapie systémique anti-cancéreuse	224 (41,9)	118 (44,4)	342 (42,8)
Radiothérapie	0	0	0
Au moins une thérapie systémique	222 (41,6)	113 (42,5)	335 (41,9)
Nombre de traitements à l'issue du traitement par LONSURF vs placebo			
1	170 (31,8)	88 (33,1)	258 (32,3)
2	41 (7,7)	22 (8,3)	63 (7,9)
≥3	11 (2,1)	3 (1,1)	14 (1,8)
Traitement contenant du régorafénib	84 (15,7)	41 (15,4)	125 (15,6)
Traitement ne contenant pas de régorafénib	138 (25,8)	72 (27,1)	210 (26,3)

a : 4 patients ont eu une chirurgie et d'autres thérapies anti-cancéreuses, et 2 patients ont eu seulement une chirurgie

Une analyse post-hoc de la survie a été réalisée à l'issue de 89% des événements et a suggéré une médiane de 7,2 mois dans le groupe LONSURF et de 5,2 mois dans le groupe placebo. Compte tenu de la nature exploratoire de cette analyse, elle ne sera donc pas retenue.

8.1.2 Autres données

Une comparaison indirecte ayant porté sur l'efficacité de LONSURF versus STIVARGA a été réalisée par le laboratoire prenant en compte deux études de phase III, en double-aveugle :

- l'étude RECOURSE (trifluridine / tipiracil versus placebo)
- l'étude CORRECT (régorafénib versus placebo).

Les 4 principaux critères d'efficacité considérés ont été : survie globale, survie sans progression, pourcentage de réponse et pourcentage de contrôle de la maladie.

Il convient de souligner que :

- les caractéristiques des patients ont été globalement similaires entre ces 2 études à l'exception de la proportion de patients asiatiques (RECOURSE : 35% ; CORRECT : 15%) et du statut KRAS sauvage (RECOURSE : 49% ; CORRECT : 39%)
- les données disponibles ne permettent pas de comparer le nombre de lignes de traitement antérieur (non clairement défini dans l'étude RECOURSE) ;
- les traitements antérieurs diffèrent dans la mesure où 18% (144/800) des patients de l'étude RECOURSE évaluant LONSURF ont été prétraités par STIVARGA ;
- certaines quantités d'effet sont issues de résultats d'analyses intermédiaires (étude CORRECT), donc potentiellement surestimées ;
- L'existence d'une disparité entre les études n'a pas fait l'objet d'une analyse formelle. Les p d'interaction des analyses en sous-groupes ne sont pas présentés pour l'étude CORRECT dans le rapport. Il est fait l'hypothèse que les forest plot ne suggèrent pas la présence d'une interaction significative dans l'étude CORRECT.

Cette comparaison indirecte réalisée avec la méthode de Bucher suggère une absence de différence statistiquement significative pour chacun de ces 4 critères et notamment sur :

- la survie globale : HR = 0,88 ; IC_{95%} [0,68-1,14],
- la survie sans progression : HR= 0,98 ; IC_{95%} [0,77-1,25].

Le constat de résultats « non significatifs » ou d'absence de différence ne saurait signifier que les deux traitements sont équivalents. En effet, des résultats non conclusifs sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche est entièrement de nature rétrospective. Dans la mesure où les études utilisées pour réaliser ces comparaisons indirectes n'avaient pas été conçues pour comparer des traitements actifs entre eux mais pour les comparer au placebo, il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante. La puissance des comparaisons indirectes est en effet tributaire des nombres de sujets inclus dans chaque étude, effectifs qui ont été calculés avec comme seul objectif de garantir suffisamment de puissance aux comparaisons initialement planifiées.

Enfin, aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements ci-dessus n'a été proposée (une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire).

Au total, compte tenu des éléments discutés ci-dessus, les résultats sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent pas de conclure que les deux traitements sont équivalents.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné un arrêt de traitement a été 3,6% dans le groupe LONSURF versus 1,5% dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grades ≥ 3 relié au traitement a été de 49,0% dans le groupe LONSURF patients versus 9,8% dans le groupe placebo.

Les principaux EI reliés au traitement de grades ≥ 3 plus fréquemment rapportés dans le groupe LONSURF que dans le groupe placebo ont été : anémie (12,2% versus 1,9%), neutropénie (20,1% versus aucun), diarrhée (2,3% versus aucun).

Données du PGR

Le tableau ci-après reprend le contenu du PGR européen en vigueur (version 4.0) :

Résumé des Risques	
Risques identifiés importants	<ul style="list-style-type: none">– Myélosuppression– Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées)– Infection– Utilisation chez le patient ayant une insuffisance rénale modérée
Risques potentiels importants	<ul style="list-style-type: none">– Toxicité du développement/Utilisation chez la femme enceinte et durant l'allaitement
Informations manquantes importantes	<ul style="list-style-type: none">– Utilisation chez le patient ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère– Utilisation chez le patient ayant une insuffisance rénale sévère– Utilisation chez le patient ayant des troubles cardiaques– Utilisation chez le patient ayant un statut ECOG > 1

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé LONSURF au placebo, tous deux associés aux soins de soutien chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant eu une progression de la maladie après toutes les lignes de traitements standards recommandés. L'âge moyen des 800 patients inclus était de 63 ans. Tous les patients présentaient en début d'étude un indice de performance (IP) ECOG de 0 ou 1.

L'analyse de la survie globale (critère de jugement principal) réalisée suite à la survenue de 72% (n = 574) d'événements a montré une médiane de survie globale de 7,1 mois dans le groupe LONSURF versus 5,3 mois dans le groupe placebo (HR = 0,68; IC 95% [0,58 ; 0,81]), soit un gain absolu de 1,8 mois.

Aucune différence de pertinence clinique n'a été observée entre le groupe LONSURF et le groupe placebo sur la médiane de survie sans progression (différence en valeur absolue de 9 jours) et le temps de survenue de l'échec au traitement (différence en valeur absolue de 6 jours).

Le taux de réponse globale n'a pas différé entre les deux groupes (1,6% versus 0,4%).

Le taux de contrôle de la maladie qui associe au taux de réponse globale, la stabilisation de la maladie a été de 44% versus 16% dans le groupe placebo, p < 0,0001.

La durée médiane de passage à un score PS-ECOG supérieur ou égal à 2 a été de 5,7 mois versus 4,0 mois (HR= 0,66, IC 95% [0,56 ; 0,78]).

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie selon une échelle validée ou toute autre donnée permettant d'apprécier le bénéfice clinique de LONSURF dans cette situation notamment l'évolution du score de la douleur ou l'utilisation d'analgésiques pour le contrôle de celle-ci.

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné un arrêt de traitement a été 3,6% dans le groupe LONSURF versus 1,5% dans le groupe placebo.

Les principaux EI reliés au traitement de grades ≥ 3 plus fréquemment rapportés dans le groupe LONSURF que dans le groupe placebo ont été : anémie (12,2% versus 1,9%), neutropénie (20,1% versus aucun), diarrhée (2,3% versus aucun).

08.4 Programme d'études

Engagements dans le cadre de l'AMM :

Demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi	<p><u>Analyse exploratoire recommandée* par le CHMP des biomarqueurs dans l'étude RECOURSE</u></p> <p>- Soumettre les analyses exploratoires relatives aux biomarqueurs (incluant l'expression de la protéine TK1 et le statut MSI) de l'étude RECOURSE (étude pharmacogénomique de TAS-102 chez les patients japonais ayant un cancer colorectal métastatique réfractaire aux traitements standards). Le rapport d'étude devra être soumis fin Décembre 2016.</p> <p><u>Etude <i>in vitro</i> recommandée* par le CHMP</u></p> <p>-Réaliser une étude <i>in vitro</i> d'induction du Cytochrome (CYP) par LONSURF utilisé à concentration adéquate. Le rapport devra être soumis fin Décembre 2016.</p> <p><u>Etudes complémentaires de tolérance (études d'engagement dans le cadre de l'AMM aux Etats-Unis) mentionnées dans le Plan de Gestion de Risque (PGR) Européen</u></p> <p>-Réaliser une étude de phase I permettant d'évaluer la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques de LONSURF chez les patients ayant des tumeurs solides avancées et une insuffisance rénale à divers stades. Le rapport final de l'étude devra être soumis en décembre 2017.</p> <p>-Réaliser une étude de phase I permettant d'évaluer la tolérance et les paramètres pharmacocinétiques de LONSURF chez les patients ayant des tumeurs solides avancées et une insuffisance hépatique à divers stades. Le rapport final de l'étude devra être soumis en décembre 2017.</p>
---	--

* Etudes ne figurant pas dans l'annexe 2 de l'AMM

Les études actuellement en cours sont les suivantes :

- Deux études en Asie:
 - une étude de phase III randomisée en double aveugle vs placebo
 - une étude de pharmacocinétique.
- Deux études de phase I dans l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale sont en cours aux Etats-Unis (études d'engagement dans le cadre de l'AMM aux Etats-Unis et mentionnées dans le PGR Européen).
- Une « Expanded Access Study » est en cours au Etats-Unis.

Les études à venir sont les suivantes :

- Une étude de phase II en ouvert pour la mise sur le marché en Russie dont la 1^{ère} visite du 1^{er} patient est prévue au 4^{ème} trimestre 2016.
- Une étude « Early Access Program » a «été initiée dans plusieurs pays dont la France. La 1^{ère} visite du 1^{er} patient en France a eu lieu le 18/10/201.

Développements en cours ou à venir

☞ Cancer colorectal métastatique dans des lignes de traitement plus précoces. Les développements actuellement en cours sont les suivants :

- Une étude de phase I, aux États-Unis, évaluant LONSURF en association avec l'irinotecan (escalade de dose) et le bevacizumab (étude d'expansion)
- Une étude de phase I, en Europe, évaluant LONSURF en association avec l'oxaliplatine (escalade de dose) et le bevacizumab (étude d'expansion).

- Une étude de phase II évaluant l'association de LONSURF au bevacizumab et de la capecitabine au bevacizumab chez le patient ne pouvant pas recevoir une chimiothérapie intensive en première ligne (1^{ère} visite du 1^{er} patient : 27 avril 2016).

↳ Cancer gastrique métastatique :

Une étude de phase III randomisée évaluant LONSURF vs placebo en 3^{ème} ligne et plus est en cours dans le cancer gastrique métastatique (1^{ère} visite du 1^{er} patient : 24/02/2016 (Japon) et 15/03/16 (Etats-Unis)).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas de progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et cétuximab ou panitumumab et/ou bevacizumab les options thérapeutiques sont limitées et un seul médicament dispose d'une AMM dans cette situation : le régorafénib qui est réservé à des patients avec un état général conservé (score de performance ECOG de 0-1).

Dans sa version actualisée en juin 2016, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD)⁹ indique qu'en cas de progression sous fluoropyrimidines, irinotécan, oxaliplatine et cétuximab ou panitumumab et/ou bevacizumab trois options sont possibles :

- régorafénib en monothérapie (per os à 160 mg/j 3 semaines / 4) si état général OMS 0 ou 1 (recommandation grade A)
- TAS-102 (Lonsurf) (per os 70 mg/m²/j J1-J5, J8-J12 (J1=J28) en ATU gratuite (recommandation grade B)
- soins palliatifs ou essai thérapeutique (accord d'experts).

Place de LONSURF dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu d'une activité modeste au prix d'une toxicité principalement hématologique, il ne peut être proposé que chez des patients préalablement traités par tous les traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR). De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance est de 0-1.

⁹ <http://www.tncd.org/>– Cancer colorectal métastatique (Dernière mise à jour le 27/06/2016)
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 3

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique est une affection grave engageant le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique médicamenteuse à ce stade de la maladie.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours.

▶ Intérêt de santé publique :

Le cancer colorectal (CCR) est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (patients avec un CCR métastatique traités antérieurement ou non éligibles aux traitements disponibles comprenant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR) peut aussi être considéré comme important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de Santé Publique de 2004, Plan cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des maladies chroniques).

Au vu des données disponibles, issues d'un essai en double aveugle de supériorité versus placebo chez ces patients prétraités montrant notamment, une amélioration modeste de la médiane de survie globale et de la survie sans progression (respectivement de 1,8 mois et 9 jours) ainsi qu'une stabilisation de la maladie plus fréquente au prix d'une toxicité non négligeable, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

La transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique est acceptable.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Il est ainsi difficile de présumer que la spécialité LONSURF puisse être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LONSURF dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que dans le traitement du cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR, le service médical rendu par LONSURF est :

- faible chez les patients dont le score de performance est 0-1
- insuffisant chez les patients dont le score de performance est > 1.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la faible quantité d'effet versus placebo (différence en médiane de survie globale de 1,8 mois et en médiane de survie sans progression de 9 jours) ainsi que du profil de tolérance (toxicité principalement hématologique), la Commission considère que LONSURF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant

pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.

010.3 Population cible

La population cible de LONSURF est représentée par les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.

Selon le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire de juillet 2013, le nombre de cas incidents présentant un cancer colorectal en 2012 était estimé à 42 152 patients

Une étude réalisée sur la période 2011-2012 par la société d'études Kantar Health à partir d'un échantillon portant sur 1 421 patients puis extrapolé à la population totale des patients présentant un CCRm a permis d'estimer à 8 100 patients le nombre annuel de patients ayant été traités pour leur CCRm par toutes les thérapies validées.

Une autre approche de la population cible peut être faite à partir de la population cible retenue par la Commission de la Transparence dans des avis rendus précédemment (VECTIBIX daté du 30 avril 2008) dans lesquels il est mentionné qu'une chimiothérapie de troisième ligne est débutée chez environ la moitié des patients présentant un CCR métastatique, ce qui représente environ 10 500 patients.

On estime qu'environ un quart des patients (avis d'experts) à ce stade de la maladie ont un score de performance > 1 et donc ne relèveront pas d'un traitement par LONSURF.

Par conséquent, la population cible de LONSURF peut être comprise entre 6 400 et 7 800 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LONSURF comprimé, 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 atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.

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

▸ **Conditionnement**

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

➤ Critères RECIST 1.1

Type de réponse	Evaluation des lésions cibles
Réponse complète	Disparition de toutes les lésions cibles non ganglionnaires. De plus, le petit axe de tous les ganglions lymphatiques pathologiques définis comme lésions cibles devait être <10 mm
Réponse partielle	Diminution d'au moins 30% du SOD de toutes les lésions cibles par rapport au SOD à l'initiation.
Progression de la maladie	Augmentation d'au moins 20% et d'au moins 5 mm ² en valeur absolue de la SOD de toutes les lésions cibles mesurées, par rapport à la SOD de toutes les lésions cibles la plus faible rapportés à ou après l'initiation.
Maladie stable	Pas de réduction ou d'augmentation suffisante de la SOD de toutes les lésions cibles pour qualifier respectivement de réponse ou de progression.
Inconnu	Pas de progression documentée et une ou plusieurs lésions n'ont pas été évalués ou évalués en utilisant une méthode différente.

SOD : somme des diamètres