



MODALITES DE PRESCRIPTION DU SORAFENIB - MISE A JOUR 2016

ACTIVITÉ DE LA MOLÉCULE :

Le sorafénib (Nexavar®) est un inhibiteur multikinase ayant démontré in vitro et in vivo des propriétés à la fois antiprolifératives et anti-angiogéniques. Il diminue la prolifération des cellules tumorales in vitro et inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogénèse tumorale.

Le sorafénib inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (C-RAF, B-RAF, V600E B-RAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (C-RAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β).

Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR-β sont des récepteurs tyrosine kinase.

EFFICACITE CLINIQUE :

La tolérance et l'efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome rénal avancé ont été étudiées au cours de deux essais cliniques:

La première est une étude multicentrique, de phase III, randomisée, en double-aveugle et contrôlée contre placebo conduite chez 903 patients.

Seuls les patients présentant un carcinome rénal à cellules claires avec un risque faible et intermédiaire selon la classification du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ont été inclus. Les critères principaux d'efficacité de l'étude étaient la survie globale et la survie sans progression.

Environ la moitié des patients avait un indice de performance ECOG de 0 et la moitié des patients était dans le groupe de pronostic de niveau bas selon la classification du MSKCC.

La survie sans progression a été évaluée sur la base d'une revue indépendante et en aveugle des résultats radiologiques selon les critères RECIST. L'analyse de la survie sans progression a été conduite après 342 événements observés chez 769 patients.

Une analyse intermédiaire (seconde analyse intermédiaire) de la survie globale a été conduite après 367 décès sur 903 patients. La médiane de survie était de 19.3 mois dans le groupe sorafénib comparativement à 15.9 mois dans le groupe placebo (HR=0.77 ; 95% IC : 0.63-0.95 ; p=0.015). Au moment de cette analyse, environ 200 patients étaient passés du groupe placebo vers le groupe sorafénib. (1)

La deuxième étude était une étude de phase II randomisée chez des patients atteints de divers cancers métastatiques y compris le carcinome rénal. Les patients stabilisés sous traitement par sorafénib ont été affectés par randomisation à un traitement par placebo ou à la poursuite du traitement par sorafénib. La survie sans progression chez les patients avec un carcinome rénal était significativement plus longue dans le groupe sorafénib (163 jours) que dans le groupe placebo (41 jours) (p=0,0001, HR=0,29). (2, 4)

L'effet du sorafénib est maintenu qu'il s'agisse de patients traités par Interleukine 2 ou Interféron précédemment ou pas. (3)



RECOMMANDATION DU GROUPE DE TRAVAIL:

Le sorafénib est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron α ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels d'autres traitements sont considérés comme inadaptés. [Level of evidence II, Grade for recommendation A].

MISE A JOUR DU 15.07.2007

D'après une étude récente (Proc. ASCO 2007, LBA1, Llovet et al.) le sorafénib augmente significativement la survie chez les patients atteints d'un carcinome hépato-cellulaire.

MISE A JOUR DU 25.01.2016 : NOUVELLE INDICATION

Au 01.01.2016, les indications du sorafénib se lisent comme suit (6):

- Traitement du carcinome hépatocellulaire
- Traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.
- Traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif.

L'indication pour le traitement du carcinome thyroïdien a été validée le 23/05/2014 par la « European Medicines Agency » (EMA). Elle a été attribuée sur base d'une étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant inclus 417 patients atteints d'un carcinome thyroïdien différencié localement avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode radioactif (étude DECISION)(4).

Critère d'efficacité principal : survie sans progression (PFS) c'est-à-dire la durée entre la date de randomisation et la date

- de la progression :
 - radiographique avec une évaluation centralisée selon les critères RECIST ou
 - clinique due à des lésions osseuses nécessitant une irradiation externe, quelle que soit celle survenant la première,
- ou du décès quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires : survie globale, temps jusqu'à progression de la maladie, pourcentage de contrôle de la maladie, pourcentage de réponse, tolérance

Résultats :

- Dans le groupe sorafénib, le PFS a été de 10,8 mois contre 5,8 mois dans le groupe placebo (HR=0,59 ; IC95% [0,45 - 0,76] ; $p < 0,0001$). Cet effet était indépendant de la région géographique, de l'âge des patients, de leur sexe, du sous-type histologique et la présence ou non de métastases. Il était d'autant plus marqué que la taille tumorale était importante.
- A la date de l'analyse principale, on n'a pas observé de différence statistiquement significative en ce qui concerne la survie globale.



- Dans le groupe sorafénib, il y a eu une augmentation du pourcentage de contrôle de la maladie (86.22% vs 74.63%) et du temps jusqu'à progression de la maladie (11.1 vs 5.8 mois).
- Le sorafénib a eu un effet délétère sur la qualité de vie. Par rapport au placebo, on a observé d'avantage d'arrêts de traitements à cause d'événements indésirable (19% versus 4%).
- Les effets indésirables suivants furent observés plus fréquemment dans le carcinome thyroïdien que dans les autres indications : syndrome main-pied, diarrhée, alopecie, rash/desquamation, perte de poids, hypertension, anorexie, hypocalcémie et kératoacanthome/carcinome épidermoïde cutané.
- Une hypocalcémie a été observée chez 36% des patients, ce qui souligne la nécessité d'une surveillance biologique étroite.

RECOMMANDATION

Le sorafénib est indiqué dans le traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif (recommandation de classe I, niveau de preuve B).

REFERENCES :

- (1) Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced RCC. Paper presented at: ECCO 13—the European Cancer Conference; November 3, 2005; Paris, France.
- (2) Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64:7099-7109.
- (3) Négrier S et al. Sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma and prior cytokine therapy : subgroup study. ESMO 2006; Annals of Oncology vol 17 suppl 9 p doi 10.1093
- (4) T. Eisen, R. M et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival. Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 4524
- (5) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014 Jul 26;384(9940):319-28
- (6) Résumé des caractéristiques du produit de NEXAVAR



Groupe de travail

M Yves BRUCH	chargé de la rédaction de la présente recommandation, membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels.