



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

28 mars 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 29 février 2012 a fait l'objet d'observations examinées à la séance du 28 mars 2012

AFINITOR 5 mg, comprimé
Boîte de 30 (CIP : 3962811)
AFINITOR 10 mg, comprimé
Boîte de 30 (CIP : 3962828)

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

évérolimus

Code ATC : L01XE10 (Inhibiteurs des protéines kinases)

Liste I

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

Date de l'AMM centralisée : 3 août 2009 - Rectificatif d'AMM : 24 août 2011

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

évérolimus

1.2. Indications

**« Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique
Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine
pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées
avec progression de la maladie chez l'adulte.**

Cancer du rein

Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. »

1.3. Posologie

« La dose recommandée d'évérolimus est de 10 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L 01X	Autres antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs des protéines kinases
L01XE10	évérolimus

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- SUTENT (sunitinib) [SMR modéré – ASMR V]

« traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cytotoxiques utilisés principalement dans le cadre d'associations :

- adriamycine (ADRIBLASTINE) et ses génériques
- streptozocine (ZANOSAR)
- fluoro-uracil (FLUORO URACIL ICN) et ses génériques

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude pivot C2324-RADIANT 3 dont les résultats sont analysés ci-après.

3.1. Efficacité

Etude C2324-RADIANT 3¹

Etude randomisée en double aveugle ayant comparé évérolimus (AFINITOR) au placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas avancée non résécable. Les patients de chaque groupe recevaient également les meilleurs soins de support, et l'administration d'un analogue de la somatostatine était autorisée.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- survie globale (définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.
- pourcentage de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST²),
- durée de la réponse,
- tolérance.

Les patients étaient assignés par randomisation à l'un des deux groupes suivants :

- évérolimus 10 mg/jour par voie orale (administration en continu)
- placebo

Les traitements étaient poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité jugée inacceptable par l'investigateur.

Les principaux critères d'inclusion et de non inclusion ont été les suivants :

Pouvaient être inclus les patients ayant :

- une tumeur neuroendocrine pancréatique avancée (non résécable ou métastatique), confirmée par biopsie :
 - bien ou moyennement différenciée (de bas grade ou de grade intermédiaire), selon la classification des TNE OMS 2000
 - en progression dans les 12 mois précédant la randomisation. Si le patient avait reçu un traitement antitumoral au cours des 12 derniers mois, la progression devait être documentée radiologiquement, durant ou après la fin de ce traitement
 - mesurable selon les critères RECIST.

¹Yao C, Manisha H Shah, Tetsushide I, Lombard Bohas C et al, Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors, N Engl J Med 2011;346:514-523

² 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
- Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions
- Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment.

Ne pouvaient être inclus :

- les patients présentant un diagnostic de :
 - carcinome neuroendocrine peu différencié
 - carcinome adéno-neuroendocrine
- les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, immunothérapie, ou radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation
- les patients traités par embolisation/chimioembolisation de l'artère hépatique dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude, une cryoablation ou une radiofréquence des métastases hépatiques dans les 2 mois précédant le début du traitement de l'étude
- les patients ayant reçu un traitement antérieur par inhibiteur de mTOR (sirolimus, temsirolimus, évérolimus).

La lecture des résultats sur le critère de jugement principal a été effectuée par les investigateurs (lecture locale) ainsi que par un comité de relecture centralisée. Un comité arbitral indépendant centralisé, composé d'un radiologue et d'un oncologue médical possédant une expertise reconnue dans les tumeurs neuroendocrines a également été chargé de réexaminer les imageries des dossiers litigieux et de décider quelles données, en lecture locale ou relecture centralisée, reflétaient le mieux la réalité de l'évolution tumorale (stabilité, progression et réponse).

Résultats :

Les 410 patients inclus avaient un âge médian de 58 ans dans le groupe évérolimus et de 57 ans dans le groupe placebo. L'histologie de la tumeur était de type bien différencié dans 83% des cas. La moitié des patients avaient reçu un traitement par chimiothérapie et 20% une radiothérapie métabolique.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 11,04 mois dans le groupe évérolimus versus 4,60 mois dans le groupe placebo, soit un gain de 6,44 mois ($p < 0,001$) en faveur d'évérolimus.

Tableau 1 – Résultats d'efficacité (critère principal) en ITT

Survie sans progression (PFS)	N=410					
	Lecture locale (LLI)		Lecture arbitrée (LIA)		Lecture centrale (LIC)	
	E n=207	Placebo n=203	E n=207	Placebo n=203	E n=207	Placebo n=203
Nb d'événements, n (%)	109 (52,7)	165 (81,3)	95 (45,9)	142 (70,0)	87 (42,0)	112 (55,2)
Progression	95 (45,9)	158 (77,8)	84 (40,6)	132 (65,0)	76 (36,7)	102 (50,2)
Décès	14 (6,8)	7 (3,4)	11 (5,3)	10 (4,9)	11 (5,3)	10 (4,9)
Censurés (n [%])	98 (47,3)	38 (18,7)	112 (54,1)	61 (30,0)	120 (58,0)	91 (44,8)
PFS médiane (mois)	11,04	4,60	11,40	5,39	13,67	5,68
Différence absolue entre les médianes de PFS (mois)	6,44		6,01		7,99	
Hazard ratio	0,35		0,34		0,38	
intervalle de confiance à 95%	0,27 - 0,45		0,26 - 0,44		0,28 - 0,51	
Valeur de p	<0,001 ($1,2 \times 10^{-17}$)		<0,001 ($2,9 \times 10^{-16}$)		<0,001 ($2,6 \times 10^{-11}$)	

E - Evérolimus

Hazard ratio <1,00 signe un résultat en faveur d'évérolimus comparativement au placebo. Hazard ratios obtenus à partir d'un modèle de Cox stratifié non ajusté, valeurs de p obtenues à partir d'un test de log-rank stratifié unilatéral.

Le pourcentage de réponse objective composé uniquement de réponses partielles n'a pas différé entre les deux groupes : 4,8% dans le groupe évérolimus versus 2,0% dans le groupe placebo. La stabilisation de la maladie a été notée chez 72,9% des patients du groupe évérolimus versus 50,7% des patients du groupe placebo.

Une analyse en sous groupe (prévue au protocole) ayant évalué l'impact d'une chimiothérapie antérieure sur la survie sans progression a montré un effet homogène de l'évérolimus dans les sous groupes de patients avec chimiothérapie (HR = 0,34, $p < 0,0001$) et sans chimiothérapie antérieure (HR = 0,41, $p < 0,001$).

La survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (24,6% de décès notés dans chacun des groupes, HR= 1,05 IC95 [0,71 ; 1,55]; $p=0,594$).

Sur les 203 patients randomisés dans le groupe placebo, 73% de ces patients ont reçu l'évérolimus après progression de leur maladie (cross over autorisé).

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 36 patients (17,6%) du groupe évérolimus et 7 patients (3,4%) du groupe placebo. Les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment observés dans le groupe évérolimus ont été des stomatites (grade 3 : 6,9% versus 0% dans le groupe placebo), une diarrhée (grade 3 : 3,4% vs 0% sous placebo), une hyperglycémie (grade 3 : 2,5% versus 0% sous placebo), des infections (grade 3 : 1,5% versus 0% sous placebo).

D'autres événements ont été observés également avec une fréquence plus élevée dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo : les infections 23% versus 6% (dont les pneumopathies ou syndrome interstitiel dans 17% versus 0%), œdèmes périphériques 20% versus 3% et céphalées dans 19% versus 6%.

3.3. Conclusion

Une étude randomisée a comparé en double aveugle l'évérolimus au placebo chez des patients atteints de tumeur neuroendocrine du pancréas avancée bien ou moyennement différenciée non résécable.

Les 410 patients inclus avaient un âge médian de 58 ans. L'histologie de la tumeur était de type bien différencié dans 83% des cas. La moitié des patients avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie et dans 20% des cas une radiothérapie métabolique.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de plus longue dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo (11,04 mois versus 4,60 mois, $p < 0,001$), soit un gain absolu de 6,44 mois en faveur d'évérolimus.

Le pourcentage de réponse objective composé uniquement des réponses partielles n'a pas différé entre les deux groupes : 4,8% dans le groupe évérolimus versus 2,0% dans le groupe placebo. La stabilisation de la maladie a été notée chez 72,9% des patients du groupe évérolimus versus 50,7% des patients du groupe placebo.

L'allongement de la médiane de survie sans progression en faveur d'évérolimus est également présente dans les sous groupe avec et sans chimiothérapie.

La survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (24,6% de décès notés dans chacun des deux groupes, HR= 1,05 IC95 [0,71 ; 1,55]; $p=0,594$).

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie.

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus fréquents avec l'évérolimus (17,6% vs 3,4%). Il en est de même pour les effets indésirables en particulier digestifs : stomatite grade 3 (6,9% vs 0%), diarrhée grade 3 (3,4% vs 0%).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du pancréas est une affection qui engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer du pancréas, en France, est estimée à environ 9050 nouveaux cas par an (projections InVs 2011³). En 2005, il représentait 2,3% de l'ensemble des cancers incidents et était la 5ème cause de décès par cancer avec 7782 décès, dont 51,4% chez l'homme et représentait 5,3% de l'ensemble des décès par cancer. Le fardeau de santé publique du cancer du pancréas est donc important. Toutefois, les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont rares et représentent une faible proportion des tumeurs du pancréas (représentées majoritairement par les adénocarcinomes de la partie exocrine du pancréas). Le fardeau concernant la sous-population des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine du pancréas, non résécable ou métastatique bien ou moyennement différenciée et susceptible de bénéficier d'un traitement par AFINITOR dans son indication ne peut donc être que faible compte-tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III, un impact théorique modéré peut être attendu de l'évérolimus en termes de réduction de la morbidité.

De plus, aucune amélioration de la survie globale n'a pu être observée. L'impact attendu sur la réduction de la mortalité est en effet difficilement appréciable dès lors que la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse et de la permutation de traitement permise chez les patients présentant une progression documentée de la maladie. Par ailleurs, aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique est acceptable. Il n'est pas attendu d'impact sur le système de santé.

La spécialité AFINITOR n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, compte-tenu du nombre restreint de patients concernés, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AFINITOR dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention ;

Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Le service médical rendu par AFINITOR est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AFINITOR apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique. »

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNET) sont généralement considérées comme une maladie indolente et une simple surveillance peut se justifier notamment dans les formes

³ Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès 15 février 2012].

localisées bien différenciées de petite taille. La chirurgie est le traitement de choix y compris pour les métastases hépatiques. D'autres traitements peuvent être envisagés sur les localisations hépatiques notamment la chimio-embolisation artérielle hépatique, l'ablation par radiofréquence, ou l'injection d'éthanol.

Les patients atteints d'une maladie non résecable, localement avancée ou métastatique en progression représentent un sous-ensemble à mauvais pronostic avec une espérance de survie de 1-3 ans. Le traitement habituel est constitué d'associations de chimiothérapie à base d'anthracyclines type protocole doxorubicine - streptozocine. Le pourcentage de réponse tumorale objective observé avec cette association a été de 69% pendant une durée de 18 mois⁴ dans un essai mais non confirmés par d'autres études.

Récemment le sunitinib a obtenu une AMM dans le traitement des pNET avec le même libellé qu'AFINITOR. Cependant, le faible niveau de preuve de sa démonstration n'a pas permis de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles.

AFINITOR constitue une nouvelle option thérapeutique ayant démontré son efficacité en termes de survie sans progression dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie.

Le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)⁵ place l'évérolimus en seconde intention. D'autres recommandations comme celles du NCCN⁶ (américaines) place ce traitement en première ligne à égalité avec la chimiothérapie classique ce qui pourrait être intéressant chez des patients avec comorbidités où la chimiothérapie ne pourrait être envisageable.

4.4. Population cible

La population cible d'AFINITOR selon le libellé large de l'AMM est représentée par les patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résecables ou métastatiques bien différenciées.

L'incidence du cancer du pancréas, en France, est estimée à environ 9050 nouveaux cas par an (projections InVs 2011)³

Les tumeurs neuroendocrines représentent 2% des cancers du pancréas soit 180 patients, et parmi ceux-ci 85% sont des tumeurs bien différenciées.

Le nombre de patients atteints de tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résecables ou métastatiques bien différenciées serait donc de l'ordre de 150 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

La DGS souhaite que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact d'AFINITOR à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résecables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbi-mortalité à deux ans.

1.1.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

1.1.2. Taux de remboursement : 100%

⁴ Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992;326:563-5.

⁵ Thésaurus National de Cancérologie Digestive: Tumeurs endocrines digestives, version 12/05/2011, www.tncd.org

⁶ National Comprehensive Cancer Network