

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AFINITOR (évérolimus), inhibiteur de tyrosine kinase



Intérêt clinique modéré dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- en association à l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'exemestane ou la capécitabine.

L'essentiel

- ▶ AFINITOR a l'AMM dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2- en association à l'exemestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.
- ▶ Les nouvelles données disponibles, issues d'une étude de phase II réalisée en ouvert et avec un faible effectif de patientes, ont montré une différence très modeste entre l'association évérolimus + exemestane et l'évérolimus seul sur la survie sans progression (8,4 mois versus 6,8 mois sous évérolimus seul) et sans différence versus capécitabine (8,4 mois versus 9,6 mois sous capécitabine). Aucun gain en survie globale n'a été montré versus chacune des monothérapies comparées dans cette étude et au prix d'une toxicité plus importante.
- ▶ En l'absence de donnée comparative à l'association d'un anti CDK4/6 (abémaciclib, ribociclib ou palbociclib), la place d'évérolimus + exemestane parmi ces options reste à déterminer.

Indications préexistantes*

AFINITOR (évérolimus) a l'AMM dans le traitement :

- des tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte ;
- du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.

Stratégie thérapeutique

- Dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein avancé RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou anastrozole) sont recommandés en 1^{ère} ligne, sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Le fulvestrant en monothérapie dispose d'une AMM en 1^{ère} ligne au stade localement avancé ou métastatique chez les patientes ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie (tous stades confondus). L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] au létrozole (ou anastrozole pour l'abémaciclib) est recommandé depuis 2016, bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdiens seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne.
- En cas de progression de la maladie, chez les femmes ménopausées, la séquence optimale d'hormonothérapie n'est pas clairement établie au stade avancé. En cas de rechute précoce de l'hormonothérapie adjuvante ou en cas de progression de la maladie au stade avancé chez les femmes ménopausées, un traitement par fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)], par tamoxifène ou par exemestane seul ou en association à l'évérolimus peuvent être proposés.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'association AFINITOR (évérolimus) + exemestane, administrée par voie orale, reste une option dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant l'indication d'une chimiothérapie cytotoxique qui ne peut être proposée que chez des patientes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique, après échec d'un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (létrozole ou anastrozole).

En l'absence de donnée comparative à l'association d'un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib ; KISQALI ou ribociclib) au fulvestrant, la place d'AFINITOR (évérolimus) + exemestane parmi ces options reste à déterminer. Néanmoins, si une association à une hormonothérapie est envisagée, la prise en compte notamment du profil de tolérance peut orienter le choix (avec des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'une patiente sur trois dans l'étude pivot évaluant AFINITOR (évérolimus) en association à l'exemestane et de l'ordre 3,8% à 17,2% selon l'inhibiteur de CDK 4/6 associé au fulvestrant).

Données cliniques

- L'étude BOLERO-2 de phase III (déjà évaluée par la Commission), randomisée, en double aveugle, réalisée chez 724 patientes ménopausées a démontré un allongement de la médiane de survie sans progression (critère principal) de 4,63 mois avec l'association évérolimus 10 mg/j + exemestane 25 mg/j par rapport à l'exemestane seul (25 mg/j), soit 7,82 mois versus 3,19 mois respectivement (HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,38 ; 0,54]) mais sans impact sur la survie globale (critère secondaire, HR=0,89 IC_{95%} [0,73 - 1,1], NS). En termes de tolérance, l'association évérolimus 10 mg/j + exemestane 25 mg/j par rapport à l'exemestane seul (25 mg/j) a engendré une augmentation de la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables (29% versus 5%), des événements indésirables graves (33% versus 16%), de grade 3 ou 4 (55% versus 29%). Les principales mises en garde concernent les pneumopathies non infectieuses, les infections et les ulcérations buccales.

L'étude BOLERO-6 (demandée par l'EMA dans le cadre de l'octroi de l'AMM) en ouvert, triple bras avait pour objectif principal d'estimer le hazard ratio (HR) de la survie sans progression (PFS) pour l'association évérolimus + exemestane versus évérolimus seul. L'analyse a porté sur 309 patientes randomisées (groupe évérolimus + exemestane : 104 / groupe évérolimus seul : 103 / groupe capécitabine seule : 102). Le suivi médian des patientes était de 37,6 mois. Concernant le critère de jugement principal, le HR de la PFS a été de 0,74, IC_{95%} [0,57 ; 0,97] en faveur du groupe évérolimus + exemestane par rapport au groupe évérolimus seul. La PFS médiane a été de 8,4 mois dans le groupe évérolimus + exemestane versus 6,8 mois groupe évérolimus seul soit un gain absolu de 1,6 mois de faible pertinence clinique.

Aucune supériorité n'a été démontrée entre le groupe évérolimus + exemestane et le groupe capécitabine sur la PFS : médiane de PFS de 8,4 mois dans le groupe évérolimus + exemestane versus 9,6 mois dans le groupe capécitabine seule (HR = 1,26 ; IC_{95%} [0,96 ; 1,66]).

La médiane de survie globale a été de 23,1 mois dans le groupe évérolimus + exemestane, de 29,3 mois dans le groupe évérolimus seul et de 25,6 mois dans le groupe capécitabine seule (évérolimus + exemestane versus évérolimus seul : HR=1,27 ; IC_{90%} [0,95 ; 1,70], NS et versus capécitabine : HR=1,33 ; IC_{90%} [0,99 ; 1,79], NS). L'incidence des événements indésirables graves a été de 35,6% dans le groupe évérolimus + exemestane, de 29,1% dans le groupe évérolimus seul et de 29,4% dans le groupe capécitabine. Parmi ceux-là, on note notamment la pneumonie : 7,7% dans le groupe évérolimus + exemestane versus 2,0% pour le groupe capécitabine seul.

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie, hématologie et oncologie médicale

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AFINITOR (évérolimus) est modéré.
- AFINITOR (évérolimus) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à exemestane ou capécitabine chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 10 juillet 2019 (CT-17586) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »