

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# AFINITOR (évérolimus), inhibiteur de tyrosine kinase

## En association avec l'exémestane, pas d'avantage clinique démontré dans le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif

### L'essentiel

- ▶ AFINITOR a désormais l'AMM, en association avec l'exémestane, dans le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, dès récurrence ou progression, sans atteinte viscérale symptomatique et précédemment traité par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.
- ▶ La quantité d'effet de l'association évérolimus/exémestane est faible et l'intérêt de l'exémestane seul est incertain.
- ▶ L'association évérolimus/exémestane n'apporte pas d'avantage dans la prise en charge du cancer du sein avancé HER2 négatif prétraité par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

### Indications préexistantes

- AFINITOR avait déjà l'AMM dans :
  - le cancer du rein ;
  - les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

### Stratégie thérapeutique

- La présence de récepteurs hormonaux (estrogènes et/ou progestérone) est un marqueur prédictif de réponse au traitement. Si le cancer du sein est hormonodépendant, sa prise en charge chez les femmes ménopausées est :
  - Au stade précoce : hormonothérapie adjuvante reposant sur le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase.
  - Au stade avancé :
    - En première ligne, en l'absence de facteur de mauvais pronostic : inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) chez les patientes qui n'en ont pas reçu en traitement adjuvant ou qui l'ont arrêté depuis plus de 12 mois. Cependant le tamoxifène demeure une option de première ligne.
    - En deuxième ligne, on réalise une hormonothérapie dont la séquence optimale n'est pas établie. En particulier, après progression sous inhibiteur de l'aromatase en première ligne : tamoxifène, inhibiteur de l'aromatase chez les patientes qui n'en ont pas reçu (non stéroïdien : anastrozole, létrozole ; ou stéroïdien : exémestane), fulvestrant, mégestrol ou androgène. La chimiothérapie est habituellement réservée aux cancers avec progression agressive ou avec atteinte viscérale symptomatique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu des incertitudes sur l'effet d'AFINITOR seul et de l'effet additif de l'exémestane après échec d'un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, la place de l'association AFINITOR/exémestane ne peut être précisée dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs HER2/neu négatif chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique.

## Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle l'association évérolimus/exémestane à l'exémestane seul chez 724 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 -, en rechute ou en progression sous ou après inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole).

- L'ajout de l'évérolimus à l'exémestane par rapport à l'exémestane seul a montré:
  - une médiane de survie sans progression (critère principal) plus longue : 7,82 vs 3,19 mois, soit un gain de 4,63 mois (HR = 0,45 ; [0,38 ; 0,54]) ;
  - une survie globale non différente (médiane de survie globale non atteinte) ;
  - une réponse objective (réponse complète ou partielle) plus fréquente : 12,6 % dont 0,6 % de réponse complète *versus* 1,7 % dont aucune réponse complète ( $p < 0,0001$ ) ;
  - une qualité de vie non différente.
- La tolérance a été moins bonne avec évérolimus/exémestane qu'avec l'exémestane seul :
  - arrêts de traitement pour événement indésirable (19,1 % vs 4,6 %) ;
  - événements indésirables graves (23 % vs 12 %) ;
  - stomatites (56 % vs 11 %) ;
  - rash (36 % vs 6 %) ;
  - fatigue (33 % vs 26 %) ;
  - diarrhée (30 % vs 16 %).

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par AFINITOR est faible.
- L'adjonction d'AFINITOR à l'exémestane n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise en charge habituelle du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, dès récurrence ou progression de la maladie chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* 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 solidarité nationale.

\*\* 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 ».

