

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 3 avril 2013

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 6 mars 2013  
a fait l'objet d'une audition le 3 avril 2013

**AFINITOR 5 mg, comprimé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 396 281 1 0)

**AFINITOR 10 mg, comprimé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 396 282 8 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	évérolimus
Code ATC (année)	L01XE10 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, 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 »</b>

<b>SMR</b>	<b>Le service médical rendu par AFINITOR, en association à l'exémestane, est faible dans cette extension d'indication de l'AMM.</b>
<b>ASMR</b>	<b>En l'état actuel du dossier, compte tenu des incertitudes sur l'intérêt de l'exémestane et de la faible quantité d'effet de l'association évérolimus/exémestane, la Commission considère que 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/neu négatif 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.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>AFINITOR associé à l'exémestane est un traitement de deuxième ligne et plus du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées (au stade adjuvant ou métastatique) par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (létrozole ou anastrozole). La place de cette association dans la stratégie thérapeutique reste à préciser compte tenu des incertitudes sur l'effet additif de l'exémestane chez les patientes prétraitées par inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et dans l'attente des résultats de l'étude BOLERO-6.</b>
<b>Recommandations</b>	<b>La Commission demande à être destinataire des résultats de l'étude BOLERO-6 demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 03/08/2009 Rectificatif du 23/07/2012 (cancer du sein avancé) Etude complémentaire demandée par l'EMA : cf paragraphe Résumé et discussion
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	liste I prescription hospitalière médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie, hématologie et oncologie médicale

Classification ATC	2012	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Agents antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XE :	inhibiteurs de protéine tyrosine kinase
	L01XE10 :	évérolimus

## 02 CONTEXTE

Le présent avis concerne une demande de modification des conditions d'inscription d'AFINITOR sur les listes Sécurité sociale et Collectivités faisant suite à une extension d'indication en association à l'exémestane dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, 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 (rectificatif d'AMM du 23/07/2012).

Dans le cadre de la procédure d'AMM, le titulaire de l'AMM d'AFINITOR avait revendiqué un libellé d'indication plus large que celui finalement validé par l'AMM, à savoir en association à un inhibiteur de l'aromatase chez des patientes ménopausées préalablement traitées par hormonothérapie<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> EPAR AFINITOR du 21/06/2012, pages 3/79 et 5/79

## 03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

---

### **« Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs**

**Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, 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.**

### Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique

Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résecables 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.»

## 04 POSOLOGIE

---

« Le traitement par Afinitor doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux.

### 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.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la prochaine dose normale prescrite.

### *Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables*

La prise en charge d'événements indésirables graves et/ou indésirables mal tolérés suspectés d'être reliés au traitement peut nécessiter une modification de dose. Ce peut être une réduction et/ou une interruption temporaire (par exemple pendant une semaine) suivie d'une reprise du traitement à la dose de 5 mg. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour (voir rubrique 4.4).

### *Populations particulières*

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Afinitor chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Patients âgés (≥65 ans)

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la posologie doit être réduite à 5 mg par jour. L'évérolimus n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Mode d'administration

Afinitor doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante (voir rubrique 5.2). Les comprimés d'Afinitor doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers et la première cause de mortalité par cancer, chez la femme en France.

L'objectif d'un traitement du cancer du sein au stade avancé est de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale. La présence des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone est un des marqueurs prédictifs de réponse au traitement le plus important.

Dans le cadre de la prise en charge des femmes ménopausées ayant un cancer du sein hormonodépendant :

### ► Au stade précoce

L'hormonothérapie adjuvante de référence ne repose plus uniquement sur le tamoxifène. Chez les patientes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase : l'ARIMIDEX (anastrozole), le FEMARA (létrazole) et l'AROMASINE (exémestane) sont recommandés à tout moment même avant le tamoxifène, en première intention ou en traitement séquentiel<sup>2,3</sup>.

### ► Au stade avancé<sup>4,5,6</sup> :

- en présence de facteurs de mauvais pronostic, notamment avec atteinte viscérale, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique est la chimiothérapie ;
- en l'absence de facteur de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique est l'hormonothérapie représentée par les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens : ARIMIDEX (anastrozole) et FEMARA (létrazole) chez les patientes qui n'ont pas reçu un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase ou qui ont arrêté ce traitement depuis plus de 12 mois. Bien que la supériorité des inhibiteurs de l'aromatase a été démontrée par rapport au tamoxifène en première ligne en termes de taux de réponse et de survie sans progression, le tamoxifène demeure une option en première ligne.

En deuxième ligne, les options sont : le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase (non stéroïdien : anastrozole, létrozole ou stéroïdien : exémestane) s'ils n'ont pas été administrés préalablement, le fulvestrant, le megestrol et les androgènes. La séquence optimale d'hormonothérapie n'est pas établie, en particulier après progression sous inhibiteur de l'aromatase en première ligne. La chimiothérapie est habituellement réservée aux patientes ayant une progression agressive du cancer du sein ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique.

A noter cependant que l'AROMASINE (exémestane) et le FASLODEX (fulvestrant) ne disposent d'une AMM dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée qu'après échec du traitement par antiestrogènes, ce qui correspond à un nombre très limité de patientes du fait d'une utilisation accrue des inhibiteurs de l'aromatase en 1<sup>ère</sup> intention (cf paragraphe 6 sur les comparateurs).

---

<sup>2</sup> Burstein H, Prestrud A et al. American Society of Clinical Oncology Practice Guideline : Update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer, Journal of Clinical Oncology 2010

<sup>3</sup> NICE. Early and locally advanced breast cancer : Diagnosis and treatment– guideline ; février 2009

<sup>4</sup> Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol: 23 Suppl 7:11-19; 2012

<sup>5</sup> Recommandations pour la pratique clinique : Saint-Paul-de-Vence 2007 « cancer du sein » ; 2007

<sup>6</sup> National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2012)

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf)

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Aucune hormonothérapie ne dispose d'une AMM dans le traitement du cancer du sein avancé hormonodépendant en échec d'inhibiteur de l'aromatase non-stéroïdien :

- AROMASINE (exémestane), inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, a l'AMM :
  - « dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène ;
  - « dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes. »

- FASLODEX (fulvestrant), antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes, a une AMM dans le cancer du sein hormonodépendant au stade avancé avec des récepteurs aux estrogènes positifs mais uniquement en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène (SMR important, avis CT de renouvellement d'inscription du 08/09/2010).

La demande d'élargir son indication aux patientes en échec aux inhibiteurs de l'aromatase a été refusée par le CHMP (décision du 25/10/2010) en raison de données d'efficacité insuffisantes en particulier de l'étude CONFIRM visant à comparer l'efficacité et la tolérance du fulvestrant 500 mg au fulvestrant 250 mg. Une des critiques majeures de cette étude CONFIRM a été l'absence de groupe placebo rendant difficile l'évaluation de l'efficacité du fulvestrant chez les patientes ayant reçu comme dernière hormonothérapie un inhibiteur de l'aromatase<sup>7</sup>.

Par ailleurs, les résultats du sous-groupe des patientes préalablement traitées par inhibiteur de l'aromatase de l'étude CONFIRM, sont mentionnés à titre informatif dans le paragraphe 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » du RCP de FASLODEX en stipulant que FASLODEX est indiqué chez les patientes dont la maladie a récidivé ou progressé sous traitement par anti-estrogènes et que les résultats de ce sous-groupe ne peuvent faire l'objet d'une conclusion.

- NOLVADEX (tamoxifène) et ses génériques, anti-estrogène, indiqué dans le « traitement du carcinome mammaire soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récurrences), soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone ».

La chimiothérapie est habituellement réservée aux patientes ayant une progression agressive du cancer du sein ou en cas d'atteinte viscérale symptomatique. Au regard du libellé d'indication validée par l'AMM excluant les patientes avec atteinte viscérale symptomatique<sup>8</sup>, la chimiothérapie n'est pas considérée comme un comparateur.

#### Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM.**

<sup>7</sup> EPAR FASLODEX du 25/10/2010, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000540/WC500098922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf)

<sup>8</sup> Selon l'EPAR d'AFINITOR du 21 juin 2012, en l'absence de comparaison directe avec la chimiothérapie qui est le traitement de choix pour les patientes ayant une évolution agressive caractérisée par une atteinte viscérale symptomatique, l'indication AMM de l'association d'AFINITOR à l'exémestane a été restreinte pour exclure ces patientes.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Prise en charge dans l'extension d'indication cancer du sein métastatique en Europe et aux Etats-Unis :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population
Allemagne	OUI	Population de l'AMM
Autriche		
Danemark		
Etats-Unis		
Finlande		
Norvège		
Royaume-Uni*		
Suède		
Belgique	En cours d'évaluation	--
Espagne		--
Grèce		--
Italie		--
Pays-Bas		--
Suisse		--

\* Prise en charge via le Cancer Drug Fund - Evaluation du NICE non disponible à la date du 23 janvier 2013

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant :

- deux études de phase II :
  - étude C2222 randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus (10 mg/j) associé au létrozole (2,5 mg/j) versus létrozole seul (2,5 mg/j) en traitement néo-adjuvant (pré-opératoire) chez 270 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade localisé ;
  - étude TAMRAD randomisée ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus (10 mg/j) associé au tamoxifène (20 mg/j) versus le tamoxifène seul (20 mg/j) chez 111 patientes post ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique, avec des récepteurs aux estrogènes positifs, HER2 négatif, en échec d'un traitement antérieur par inhibiteurs de l'aromatase.

Bien que comparatives, ces études ne seront pas retenues pour l'analyse de l'apport thérapeutique d'évérolimus car elles ont été réalisées dans des conditions hors AMM (en association à un traitement autre que l'exémestane et/ou à un stade localisé).

- une étude de phase III (CRAD001Y2301 ou BOLERO-2) randomisée en double-aveugle comparant l'association évérolimus/exémestane à l'exémestane seul, décrite ci-après.

### 08.1 Efficacité

Etude BOLERO-2 de phase III randomisée, en double aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'évérolimus (AFINITOR) à la posologie de 10 mg/j en association à l'exémestane (25 mg/j) versus l'exémestane seul (25 mg/j) chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et ne surexprimant pas HER2, en rechute ou progression sous ou après létrozole ou anastrozole (inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien) dans le cadre d'un traitement adjuvant et/ou d'un traitement du stade avancé.

Parmi les critères d'inclusion :

- patientes ménopausées d'âge  $\geq 18$  ans ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé non curable par chirurgie ou radiothérapie
- score ECOG  $\leq 2$
- une fonction hépatique (ASAT et ALAT  $< 2,5 \times$  LSN ; bilirubine  $< 1,5 \times$  LSN) et rénale (créatinine  $< 1,5 \times$  ULN) adéquate
- récepteurs aux estrogènes positifs (RE+)
- avec une maladie réfractaire<sup>9</sup> aux inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien définie par :
  - une récurrence sous traitement adjuvant par létrozole ou anastrozole ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement ou,
  - une progression sous traitement par létrozole ou anastrozole ou dans le mois suivant l'arrêt de ce traitement pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique.

Note : le létrozole ou l'anastrozole ne devaient pas obligatoirement être le dernier traitement administré avant la randomisation. Les patientes ayant précédemment reçu au stade avancé du cancer du sein une ligne de chimiothérapie, du tamoxifène ou du fulvestrant, pouvaient également être incluses.

<sup>9</sup> La récurrence ou progression étaient objectivées radiologiquement selon les critères RECIST. Les patientes devaient avoir :

- au moins une lésion  $\geq 20$  mm pouvant être mesurée dans au moins une dimension avec des techniques d'imagerie conventionnelles ou  $\geq 10$  mm au scanner ou à l'IRM ou
- des lésions osseuses lytiques ou mixtes, en l'absence de maladie mesurable comme définie ci-dessus.

#### Parmi les critères de non inclusion :

- patientes surexprimant HER2
- avec uniquement des lésions non mesurables autres que des lésions osseuses (i.e, épanchement pleural, ascite, etc.)
- ayant des métastases cérébrales symptomatiques
- lymphangite carcinomateuse diffuse bilatérale
- ayant reçu plus d'une ligne de chimiothérapie pour un cancer du sein au stade avancé
- précédemment traitées par exemestane ou un inhibiteur de mTOR
- traitées par radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation, à l'exception d'une radiothérapie de lésions osseuses à visée antalgique ou de lésions lytiques à risque de fracture pouvant être effectuée dans les 2 semaines précédant la randomisation.
- détérioration symptomatique significative de la fonction pulmonaire

#### Traitements :

Les patientes ont été randomisées (2:1) dans l'un des deux groupes suivants :

- groupe 1 (N=485) : évérolimus (10 mg par jour) + exemestane (25 mg par jour) per os ;
- groupe 2 (N=239) : placebo + exemestane (25 mg par jour) per os.

La randomisation a été stratifiée selon la présence ou non de métastases viscérales et la sensibilité ou non à une hormonothérapie antérieure définie par un bénéfice clinique documenté (réponse complète, réponse partielle ou maladie stable  $\geq$  24 semaines) après au moins une hormonothérapie antérieure administrée à un stade avancé du cancer ou au moins 24 mois de traitement hormonal adjuvant avant la récurrence.

En cas de progression de la maladie, le cross over n'était pas autorisé. Aucun cross over n'était également prévu dans le cas où l'analyse intermédiaire montrait une supériorité de la SSP dans le groupe évérolimus plus exemestane.

Critère de jugement principal : survie sans progression, définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue d'une progression objective de la tumeur selon les critères RECIST ou le décès quelle qu'en soit la cause et évaluée par l'investigateur après amendement du protocole le 17 février 2010 (après la randomisation de 157 patientes) dans le but de réduire le nombre de données censurées. Le protocole initial de l'étude prévoyait une lecture indépendante des évaluations radiologiques de la tumeur.

L'analyse principale était planifiée après la survenue de 528 événements sur la survie sans progression. Une analyse intermédiaire était planifiée après la survenue de 317 (60%) événements sur la survie sans progression.

Dans la mesure où le protocole initial de l'étude prévoyait une lecture indépendante, le protocole a également été amendé le 11 mai 2010 afin de prévoir que l'étude ne pourrait être déclarée positive en faveur de l'évérolimus + exemestane à l'analyse intermédiaire que si, et seulement si, les analyses de la survie sans progression évaluée par les investigateurs et par un comité indépendant étaient toutes deux statistiquement significatives, avec des valeurs de p respectivement  $< 0,0065$  (lecture par l'investigateur) et  $< 0,0005$  (lecture indépendante).

#### Parmi les critères secondaires :

- survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause
- pourcentage de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST)<sup>10</sup>
- pourcentage de bénéfice clinique (réponse complète et partielle et stabilisation de la maladie pendant plus de 6 mois)
- qualité de vie.

<sup>10</sup> 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

### Résultats :

Un total de 724 patientes a été randomisé : 485 dans le groupe évérolimus + exemestane et 239 dans le groupe exemestane seul.

L'âge médian des patientes était de 61 ans. Les patientes étaient en bon état général (score ECOG 0 : 60% et ECOG 1 : 36%). La quasi-totalité des patientes étaient au stade métastatique à l'inclusion (99,6% ou 721/724).

Près de 77% des patientes avaient au moins une atteinte métastatique osseuse, 59% une atteinte viscérale et 32% un envahissement hépatique. Plus de 84% des patientes étaient sensibles à une hormonothérapie antérieure.

Les traitements antérieurement reçus étaient hétérogènes (cf tableau 1). Plus de la moitié des patientes avaient reçu au moins 3 traitements antérieurs (53,7%) qui ont inclus : létrozole et/ou anastrozole (100%), tamoxifène (48%), fulvestrant (16%) et chimiothérapie (68%). Les patientes avaient antérieurement reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole et/ou anastrozole) en situation adjuvante ou néo-adjuvante (27%) ou en situation métastatique (68%). L'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien était le dernier traitement reçu pour 74% des patientes. Les patientes incluses étaient traitées en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique dans 19% des cas, en 2<sup>ième</sup> ligne dans 42% des cas et en 3<sup>ième</sup> ligne dans 27% des cas.

Tableau 1 : description des traitements antérieurs à l'inclusion

	Évérolimus + exemestane N=485 n (%)	Placebo + exemestane N=239 n (%)	Total N=724 n (%)
<b>Thérapie antérieure</b>	<b>485 (100,0)</b>	<b>239 (100,0)</b>	<b>724 (100,0)</b>
<b>Chirurgie antérieure</b>	<b>451 (93,0)</b>	<b>220 (92,1)</b>	<b>671 (92,7)</b>
<b>Radiothérapie antérieure</b>	<b>340 (70,1)</b>	<b>164 (68,6)</b>	<b>504 (69,6)</b>
<b>Nombre de traitements antérieurs au stade métastatique</b>			
Aucune	100 (20,6)	37 (15,5)	137 (18,9)
1	192 (39,6)	112 (46,9)	304 (42,0)
2	128 (26,4)	66 (27,6)	194 (26,8)
3	52 (10,7)	16 (6,7)	68 (9,4)
≥ 4	13 (2,6)	8 (3,3)	21 (3)
<b>Nombre d'hormonothérapies antérieures au stade avancé</b>			
Aucune	107 (22,1)	42 (17,6)	149 (20,6)
1	252 (52,0)	141 (59,0)	393 (54,3)
2	104 (21,4)	46 (19,2)	150 (20,7)
≥ 3	22 (4,5)	10 (4,2)	32 (4,4)
<b>Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS)</b>	<b>485 (100,0)</b>	<b>239 (100,0)</b>	<b>724 (100,0)</b>
Létrozole seul	237 (48,9)	106 (44,4)	343 (47,4)
Anastrozole seul	210 (43,3)	114 (47,7)	324 (44,8)
Létrozole et anastrozole	38 (7,8)	19 (7,9)	57 (7,9)
<b>Contexte de prescription du dernier traitement par IANS</b>	<b>361 (74,4)</b>	<b>178 (74,5)</b>	<b>539 (74,4)</b>
Métastatique	262 (54,0)	140 (58,6)	402 (55,5)
Adjuvant / néo-adjuvant	97 (20,0)	37 (15,5)	134 (18,5)
Prévention <sup>a</sup>	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
<b>Anti-estrogène</b>	<b>276 (56,9)</b>	<b>140 (58,6)</b>	<b>416 (57,5)</b>
Tamoxifène	230 (47,4)	118 (49,4)	348 (48,1)
Fulvestrant	80 (16,5)	39 (16,3)	119 (16,4)
Tamoxifène et fulvestrant	39 (8,0)	20 (8,4)	59 (8,1)
Torémifène	8 (1,6)	4 (1,7)	12 (1,7)
Raloxifène	0	2 (0,8)	2 (0,3)
<b>Contexte de la chimiothérapie</b>	<b>336 (69,3)</b>	<b>156 (65,3)</b>	<b>492 (68,0)</b>
Adjuvant / néo-adjuvant seule	211 (43,5)	95 (39,7)	306 (42,3)
Métastatique seul	67 (13,8)	23 (9,6)	90 (12,4)
Adjuvant / néo-adjuvant et métastatique	58 (12,0)	38 (15,9)	96 (13,3)

### ► Résultats du critère principal : survie sans progression

Lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole avec un suivi médian de 7,6 mois (cut-off au 11/02/2011) :

- la médiane de survie sans progression, évaluée par les investigateurs, a été de 6,9 mois dans le groupe évérolimus + exemestane et de 2,8 mois dans le groupe exemestane seul, soit un gain absolu de 4,1 mois en faveur de l'association du évérolimus + exemestane (HR=0,43 [0,35 ; 0,54] ; p < 0,0001) ;
- la médiane de survie sans progression, évaluée par un comité indépendant, a été de 10,6 mois dans le groupe évérolimus + exemestane et de 4,1 mois dans le groupe exemestane seul, soit un gain absolu de 6,4 mois en faveur de l'association du évérolimus + exemestane (HR=0,36 [0,27 ; 0,47] ; p < 0,0001), cf tableau 2.

Lors de l'analyse finale prévue au protocole avec un suivi médian de 17,6 mois (cut-off au 15 décembre 2011) :

- la médiane de survie sans progression, évaluée par les investigateurs, a été de 7,82 mois dans le groupe évérolimus + exémestane et de 3,19 mois dans le groupe exémestane seul, soit un gain absolu de 4,63 mois en faveur de l'association du évérolimus + exémestane (HR=0,45 [0,38 ; 0,54] ; p < 0,0001) ;
- la médiane de survie sans progression, évaluée par un comité indépendant, a été de 11,01 mois dans le groupe évérolimus + exémestane et de 4,14 mois dans le groupe exémestane seul, soit un gain absolu de 6,87 mois en faveur de l'association du évérolimus + exémestane (HR=0,38 [0,31 ; 0,48] ; p < 0,0001), cf tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité du critère principal de l'étude BOLERO-2 : survie sans progression

	Lecture par les investigateurs		Lecture indépendante	
	évérolimus + exémestane (n = 485)	exémestane (n = 239)	évérolimus + exémestane (n = 485)	exémestane (n = 239)
<b>Survie sans progression (critère principal)</b>				
<b>Analyse intermédiaire (11 février 2011)</b>				
Médiane (mois)	6,9	2,8	10,6	4,1
Différence des médianes (mois)	4,1		6,4	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,43 [0,35 ; 0,54] ; p < 0,0001		0,36 [0,27 ; 0,47] ; p < 0,0001	
<b>Analyse finale (15 décembre 2011)</b>				
Médiane (mois)	7,82	3,19	11,01	4,14
Différence des médianes (mois)	4,63		6,87	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,45 [0,38 ; 0,54] ; p < 0,0001		HR=0,38 [0,31 ; 0,48] ; p < 0,0001	

#### ► Résultats des critères secondaires basés sur la lecture des investigateurs

- La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes à la date de l'analyse intermédiaire ainsi que lors des analyses de suivi (quatre analyses de la survie globale dont 2 prévues au protocole sont fournies dans le dossier).

Un total de 200 décès a été observé lors de la dernière analyse (cut-off du 15 décembre 2011) : 25,4% dans le groupe évérolimus + exémestane et 32,2% dans le groupe exémestane seul.

Le laboratoire s'est engagé dans le cadre de l'octroi de l'AMM à fournir les résultats de la survie globale avec un suivi plus long.

Lors de l'analyse finale, le pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 12,6% dans le groupe évérolimus + exémestane (dont 0,6% de réponse complète) et de 1,7% dans le groupe exémestane seul (dont aucune réponse complète), p<0,0001.

- le pourcentage de bénéfice clinique (réponse complète et partielle et stabilisation de la maladie pendant plus de 6 mois) a été de 51,3% dans le groupe évérolimus + exémestane et de 26,4% dans le groupe exémestane seul (p<0,0001).

Les évaluations des réponses basées sur les investigateurs et sur le comité indépendant ont été concordantes.

- Le délai médian jusqu'à détérioration de l'état de santé général/qualité de vie mesuré avec le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC (≥ 5 points) n'a pas différé entre les deux groupes (HR=0,81 IC<sub>97,5%</sub> [0,62-1,6] ; NS). Le temps jusqu'à détérioration du score ECOG (≥ 1 point) n'a pas différé entre les 2 groupes (HR =0,88; IC<sub>95%</sub> [0,66 -1,18] ; NS).

## 08.2 Tolérance

Les données de tolérance reposent sur l'étude comparative BOLERO-2.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19,1% (92/482) des patientes du groupe évérolimus + exémestane et 4,6% (11/238) des patientes du groupe exémestane seul.

Le pourcentage de patientes ayant eu des événements indésirables graves a été de 23% (110/482) dans le groupe évérolimus + exémestane et de 12% (29/238) dans le groupe exémestane seul. Les plus fréquents ont été d'ordre respiratoire : pneumopathie (2,5%) et pneumonie (1,5%).

Les décès suite à un événement indésirable grave a été observé chez 7 patientes (1,5%) du groupe évérolimus + exémestane et chez 1 patiente (0,4%) du groupe exémestane seul.

Les événements de grades 3 ou 4 ont concerné 44% des patientes du groupe évérolimus + exémestane (211/482) et 26% des patientes (61/238) du groupe exémestane seul.

Les événements les plus fréquents dans le groupe évérolimus + exémestane (n=482) ont été, par rapport à l'exémestane seul (n=238) :

- une stomatite (56% dont 8% de grades  $\geq 3$  vs 11% dont 1% de grades  $\geq 3$ ),
- un rash (36% dont 1% de grades  $\geq 3$  vs 6% dont aucun grade  $\geq 3$ ),
- une fatigue (33% dont 4% grades  $\geq 3$  vs 26% dont 1% de grades  $\geq 3$ ),
- une diarrhée (30% dont 2% de grades  $\geq 3$  vs 16% dont 1% de grades  $\geq 3$ ).

Selon le RCP, les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence  $\geq 2$  % dans au moins une étude de phase III) ont été : anémie, fatigue, diarrhée, infections, stomatite, hyperglycémie, thrombopénie, lymphopénie, neutropénie, hypophosphatémie, hypercholestérolémie, diabète sucré et pneumopathie.

Le plan de gestion de risque mentionne notamment des risques importants identifiés tels que : pneumopathie non infectieuse, infection sévère, réactions d'hypersensibilité, stomatite, complications de la cicatrisation des plaies, augmentation de la créatininémie et de la protéinurie, insuffisance rénale, hyperglycémie, dyslipidémie, hypophosphatémie ...

## 08.3 Résumé & discussion

Chez 724 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et ne surexprimant pas HER2, en rechute ou progression sous ou après létrozole ou anastrozole (inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien), l'association évérolimus 10 mg/j + exémestane 25 mg/j a été comparée à l'exémestane seul (25 mg/j) dans une étude de phase III randomisée en double aveugle.

Les patientes avaient une médiane d'âge de 61 ans, étaient en bon état général (score ECOG 0 : 60% et ECOG 1 : 36%), au stade métastatique (99,6%), avaient au moins une atteinte viscérale (59%) et avaient été sensibles à une hormonothérapie antérieure (84%).

Les traitements antérieurement reçus étaient hétérogènes (cf tableau 1) et 53,7% des patientes en avaient reçu au moins 3 : létrozole et/ou anastrozole (100%), tamoxifène (48%), fulvestrant (16%) et chimiothérapie (68%). Les patientes avaient antérieurement reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole et/ou anastrozole) en situation adjuvante ou néo-adjuvante (27%) ou en situation métastatique (68%). L'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien était le dernier traitement reçu pour 74% des patientes. Les patientes incluses étaient traitées en 1ère ligne métastatique dans 19% des cas, en 2ième ligne dans 42% des cas et en 3ième ligne dans 27% des cas.

L'analyse finale a montré avec l'ajout de l'évérolimus par rapport à exémestane seul :

- un allongement de la médiane de survie sans progression évaluée par les investigateurs (critère principal) : 7,82 mois versus 3,19 mois soit un gain en termes de 4,63 mois (HR = 0,45 ; IC95% [0,38 ; 0,54]).

- une survie globale non différente, la médiane de survie globale n'ayant été atteinte dans aucun des groupes ;
- un pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) plus élevé : 12,6% (dont 0,6% de réponse complète) versus 1,7% (dont aucune réponse complète) ( $p < 0,0001$ ). Le faible pourcentage de réponse objective dans le groupe exémostane seul est à souligner.
- une qualité de vie non différente.

Les évaluations par les investigateurs et le comité indépendant ont été concordantes.

L'ajout de l'évérolimus à l'exémostane par rapport à l'exémostane seul a augmenté la fréquence :

- des arrêts de traitement pour événements indésirables (19,1% vs 4,6%) ;
- des événements indésirables graves (23% vs 12%) et de grades 3 ou 4 (44% vs 26%),
- des stomatites (56% dont 8% de grades  $\geq 3$  vs 11% dont 1% de grades  $\geq 3$ ),
- des rashes (36% dont 1% de grades  $\geq 3$  vs 6% dont aucun grade  $\geq 3$ ),
- de la fatigue (33% dont 4% grades  $\geq 3$  vs 26% dont 1% de grades  $\geq 3$ ),
- de la diarrhée (30% dont 2% de grades  $\geq 3$  vs 16% dont 1% de grades  $\geq 3$ ).

La Commission souligne les points suivants :

- le choix critiquable de l'exémostane comme comparateur dans cette étude qui rend difficile l'interprétation des résultats.

En effet, l'exémostane a été utilisé dans des situations de récurrence ou de progression sous ou après létrozole ou anastrozole, c'est-à-dire dans une indication plus large que celle de son AMM qui est limitée aux échecs des anti estrogènes.

De plus, bien que les recommandations actuelles mentionnent l'exémostane comme une des options en deuxième ligne ou plus, son utilisation après échec d'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien est très discutable car la séquence « inhibiteur non stéroïdien puis inhibiteur stéroïdien de l'aromatase (exémostane) n'est peut être pas optimale comme en témoignent le faible pourcentage de réponse objective (0,4%) dans le groupe exémostane seul.

- il aurait été souhaitable de pouvoir évaluer l'effet de l'ajout de l'évérolimus à l'exémostane par rapport à l'évérolimus seul et donc de disposer d'un troisième groupe évaluant l'évérolimus en monothérapie. A cet égard, dans le cadre de l'octroi de l'AMM<sup>11</sup>, le laboratoire devra mettre en place une étude (BOLERO-6 ou Y2201) clarifiant l'intérêt de l'ajout de l'exémostane à l'évérolimus par rapport à l'évérolimus seul. Cette étude randomisée permettra la comparaison de 3 traitements (évérolimus/exémostane, évérolimus seul et capécitabine) chez 300 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, avec récepteurs aux œstrogènes positifs, en récurrence ou progression après létrozole ou anastrozole. Le rapport final de l'étude est prévu au troisième trimestre 2017.
- la proportion de patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique (parmi les 59% des patientes incluses ayant une atteinte viscérale) donc susceptible de relever d'une chimiothérapie n'est pas connue. En l'absence de données comparant l'évérolimus à la chimiothérapie, l'indication AMM de l'évérolimus, au stade localement avancé ou métastatique, a été limitée aux patientes ne nécessitant pas un tel traitement intensif, c'est-à-dire aux patientes sans atteinte viscérale symptomatique.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, la quantité d'effet de l'association de l'évérolimus à l'exémostane est faible en l'état actuel du dossier.

Enfin, malgré les données préliminaires disponibles, les données de l'étude pivot BOLERO-2 correspondant à une utilisation de l'évérolimus exclusivement en association à l'exémostane, l'intérêt de l'évérolimus associé aux inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase n'est pas établi.

## 08.4 Programme d'études

Une étude (BOLERO-6) a été demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM (cf paragraphe Résumé et discussion).

<sup>11</sup> EPAR AFINITOR du 21/06/2012, page 41/79 et annexe II de l'AMM d'AFINITOR (évérolimus) : obligation de mise en place de mesures post-autorisation

Deux autres études de phase III sont en cours dans le cancer du sein :

- étude CRAD001J2301 randomisée en double-aveugle évaluant l'évérolimus (versus placebo) en association au trastuzumab et au paclitaxel en première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif
- étude CRAD001W2301 randomisée en double-aveugle évaluant l'évérolimus (versus placebo) en association au trastuzumab et à la vinorelbine chez des patientes prétraitées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

AFINITOR associé à l'exémestane est un traitement de deuxième intention et plus du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées (au stade adjuvant ou métastatique) par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (létrozole ou anastrozole).

En l'état actuel des données, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique reste à préciser compte tenu des incertitudes sur l'effet additif de l'exémestane chez les patientes prétraitées par inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et dans l'attente des résultats de l'étude BOLERO-6.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein au stade avancé est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité, en association à l'exémestane, entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer du sein à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette association est faible (cf Paragraphe Résumé et discussion).

#### ▶ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer du sein est majeur. Celui concernant la sous-population des patientes susceptibles de bénéficier d'AFINITOR, dans cette extension d'indication, est faible.

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 (en particulier Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011 et Plan Cancer 2009-2013).

Au vu des données disponibles (pertinence de l'association et du comparateur discutable, gain en survie sans progression sans impact sur la survie globale et toxicité accrue par rapport à l'exémestane seul) et dans l'attente de données complémentaires, l'impact de cette association sur la morbi-mortalité des patientes traitées est difficilement appréciable. Par ailleurs, il n'a pas été observé d'impact sur la qualité de vie avec l'association par rapport à l'évérolimus seul dans cette étude pivot.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable du fait du schéma de l'étude.

L'impact de l'association évérolimus-exémestane sur l'organisation des soins n'est pas quantifiable.

Aussi, la spécialité AFINITOR, en association à l'exémestane, n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AFINITOR associé à l'exémestane dans cette extension d'indication.

- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention et plus, c'est-à-dire après récurrence ou progression de la maladie sous ou après un traitement antérieur par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (létrozole ou anastrozole).
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR, en association à l'exémestane, est faible dans cette extension d'indication de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'état actuel du dossier, compte tenu des incertitudes sur l'intérêt de l'exémestane et de la faible quantité d'effet de l'association évérolimus/exémestane, la Commission considère que 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/neu négatif 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.

## 010.3 Population cible

La population cible d'AFINITOR en association à l'exémestane est représentée par les femmes ménopausées ayant un cancer du sein, possédant des récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif à un stade avancé, sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

En l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein<sup>12</sup>, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence.

Le nombre annuel de cas incidents du cancer du sein en France évalué récemment par l'INCa est de 53 000<sup>13</sup>.

Le nombre de cas survenant chez des femmes ménopausées peut être estimé par le nombre de cas touchant les femmes de plus de 50 ans<sup>14</sup> soit 41 711 (78,7%).

Entre 60 et 70% des cancers du sein ont des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et ne surexpriment pas HER2 (HER2 négatif)<sup>15</sup> soit entre 25 027-29 198.

La population de patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique possédant des récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif regroupe deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée.

Ce sous-groupe représentant 5%<sup>16</sup> à 15%<sup>17</sup> des cas au diagnostic n'est pas éligible à l'association évérolimus/exémestane, les patientes devant être en récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase ;

- les stades localisés qui évolueront vers un stade métastatique.

Au stade localisé, l'hormonothérapie adjuvante de référence repose sur les inhibiteurs de l'aromatase. Parmi les stades localisés qui représentent 85% à 95% des cas (soit 21 273-27 738), la proportion de rechute est estimée à partir des données de l'étude ATAC<sup>18</sup>. Selon ces données, les stades localisés traités par inhibiteur de l'aromatase durant 5 ans conformément aux recommandations actuelles et qui évolueront vers un stade métastatique sont estimés à 8% soit entre 1 702 et 2 219 patientes qui seraient éligibles à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au stade métastatique. Parmi ces patientes, il conviendrait de déduire celles précédemment traitées par exémestane ainsi que celles qui relèvent d'une chimiothérapie, en particulier celles ayant des atteintes viscérales symptomatiques. Ce dernier sous-groupe est estimé à 40%<sup>19</sup>.

**Sur la base de ces estimations, la population cible incidente d'AFINITOR en association à l'exémestane serait comprise entre 1 100 et 1 330 patientes.**

<sup>12</sup> Cardoso F. Harbeck N. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of oncology* 23(7) :11-19, 2012

<sup>13</sup> INCa. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, Octobre 2011.

<sup>14</sup> « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2002 », INVS, octobre 2003 [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/mortalite\\_1980\\_2005/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/mortalite_1980_2005/default.htm)

<sup>15</sup> Sotiriou C., Phil D. and Pusztai L..Gene-Expression Signatures in Breast Cancer *N Engl J Med* 2009; 360:790-800

<sup>16</sup> FRANCIM

<sup>17</sup> enquête FLNCC

<sup>18</sup> Cuzick J., Sestak I. et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial *Lancet Oncol* 2012;11:1135-41

<sup>19</sup> Largillier R, Ferrero JM et al. Prognostic factors in 1 038 women with metastatic breast cancer. *Annals of oncology* 19(12) : 2012-2019, 2008

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.**

### ► Demandes de données

La Commission demande à être destinataire des résultats de l'étude BOLERO-6 demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM.

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, les posologies et la durée de traitement.

### ► Taux de remboursement proposé : 100%