

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} avril 2015

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	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 »

SMR	Modéré
ASMR	Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, la Commission estime qu'AFINITOR associé à l'exémestane apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, l'association AFINITOR + exémestane, administrée par voie orale, s'intègre dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant l'indication d'une chimiothérapie cytotoxique (par voie intraveineuse) et 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).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM initiale : 03/08/2009 Date du rectificatif dans le cancer du sein avancé : 23/07/2012 <u>Engagement dans le cadre de l'AMM :</u> Réalisation de l'étude BOLERO-6 visant à comparer l'évérolimus seul versus évérolimus + exemestane versus exemestane dans le traitement du cancer du sein métastatique HR+/HER2- chez les femmes ménopausées en récidive ou progression après inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien
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	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 évérolimus

02 CONTEXTE

En juillet 2012, AFINITOR (évérolimus) a obtenu une extension d'indication 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 récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

Dans son avis du 3 avril 2013, sur la base des résultats de l'étude BOLERO-2, la Commission de la transparence a conclu à :

- un service médical rendu faible et
- une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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 récidive ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase

et avait demandé à être destinataire des résultats de l'étude BOLERO-6 demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM.

A la demande du CEPS par courrier du 11 octobre 2013, une réévaluation de la population cible d'AFINITOR a été réalisée dans cette indication compte-tenu de nouveaux éléments transmis par le laboratoire (avis de la Commission de la transparence du 18 décembre 2013).

AFINITOR a été inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et agréé aux Collectivités dans cette extension d'indication le 29 octobre 2014 (JO du 5 novembre 2014).

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* - cible de la rapamycine chez les mammifères).

La présente réévaluation, à la demande du laboratoire, repose sur l'évaluation d'analyses actualisées de l'étude BOLERO-2 (déjà évaluée par la Commission de la transparence).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 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. »

04 POSOLOGIE

Depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence du 3/04/2013, la rubrique « 4.2 Posologie et Mode d'administration » du RCP a été modifiée pour introduire :

- des recommandations pour l'adaptation de la posologie d'AFINITOR en cas d'effets indésirables spécifiques (rectificatif du 27/05/2013) ;
- des précisions relatives aux adaptations posologiques chez les patients insuffisants hépatiques, suite aux résultats des études X2102 et A2303 (rectificatif du 16/05/2014).

Cette rubrique du RCP est désormais libellée comme suit :

« 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 prescrite comme d'habitude.

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables

La prise en charge d'effets indésirables graves et/ou mal tolérés suspectés d'être liés au traitement peut nécessiter une réduction de dose et/ou une interruption temporaire du traitement par Afinitor. Pour les effets indésirables de Grade 1, une adaptation de la dose n'est généralement pas nécessaire. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 5 mg par jour et elle ne doit pas être inférieure à 5 mg par jour.

Le tableau résume les recommandations pour l'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables spécifiques (voir également rubrique 4.4 du RCP).

Tableau : Recommandations pour l'adaptation de la posologie d'AFINITOR

Effet indésirable	Sévérité ¹	Adaptation de la posologie d'AFINITOR
Pneumopathie non infectieuse	Grade 2	Envisager l'interruption du traitement jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3	Interrompre le traitement jusqu'à la résolution des symptômes à un grade ≤ 1 . Envisager la reprise du traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de Grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Stomatite	Grade 2	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à la même dose. En cas de récurrence de la stomatite à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	Grade 2	Si la toxicité est acceptable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Si la toxicité devient inacceptable, interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à la même dose. En cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 1 . Envisager de ré-introduire le traitement à 5 mg par jour. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Événements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement. Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
Thrombopénie	Grade 2 ($< 75, \geq 50 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 3 & 4 ($< 50 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie	Grade 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3 ($< 1, \geq 0,5 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) et absence de fièvre. Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.

¹ Grades évalués selon l'échelle de classification clinique internationale CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v3.0 de l'Institut National du Cancer (NCI)

Populations particulières**Patients âgés (≥ 65 ans)**

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) – la dose quotidienne recommandée est de 7,5 mg.

- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) – la dose quotidienne recommandée est de 5 mg.

- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) – Afinitor n'est recommandé que si le bénéfice attendu est supérieur au risque. Dans ce cas, la dose quotidienne ne devra pas dépasser 2,5 mg.

Une adaptation posologique devra être effectuée si la fonction hépatique du patient (Child-Pugh) change au cours du traitement (voir également rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

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 marqueur prédictif de réponse au traitement hormonal.

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 est représentée par les inhibiteurs de l'aromatase : l'ARIMIDEX (anastrozole), le FEMARA (létrazole) et l'AROMASINE (exémestane). Ils sont recommandés en première intention pour une durée habituelle de 5 ans ou en traitement séquentiel avec le tamoxifène^{1,2}.

► Au stade avancé^{3,4,5} :

- En présence de facteurs de mauvais pronostic, notamment avec atteinte viscérale, le traitement de 1^{ère} 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^{ère} ligne 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, letrozole 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.

¹ Burstein H, Temin S et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update; Journal of Clinical Oncology 2014; 32:2255-69

² NICE. Early and locally advanced breast cancer : Diagnosis and treatment– guideline ; February 2009

³ Cardoso F. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012 ;23 Suppl 7:11-19.

⁴ Recommandations pour la pratique clinique : Saint-Paul-de-Vence 2007 « cancer du sein »

⁵ National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2015)

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 (cf paragraphe 6 sur les comparateurs).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / non	Parmi les indications	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
AROMASINE (exémestane) et ses génériques PFIZER	Non inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase	traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement <u>par antiestrogènes</u>	18/10/2006 (renouvel- lement d'inscription)	important	Sans objet	oui
FASLODEX (fulvestrant) ASTRAZENECA	Non antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes	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 <u>par un</u> <u>anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-</u> <u>estrogène*</u>	08/09/2010 (renouvel- lement d'inscription)	important	Sans objet	oui
NOLVADEX (tamoxifène) et ses génériques ASTRAZENECA	Non anti-estrogène	traitement du carcinome mammaire des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique	07/09/2011 (renouvel- lement d'inscription)	important	Sans objet	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

* La demande d'élargir l'indication de FASLODEX 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'aromatase⁶.

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.

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 symptomatique⁷, la chimiothérapie n'est pas considérée comme un comparateur.

⁶ EPAR FASLODEX du 25/10/2010, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000540/WC500098922.pdf

⁷ 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

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur disposant d'une AMM en cas de reprise évolutive sous ou après inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase mais les hormonothérapies citées ci-dessus sont préconisées dans les recommandations cliniques.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

	PRISE EN CHARGE		
Pays	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume Uni	11/2012	Non recommandé par le NICE (National Institute for Health and Care Excellence), avis d'août 2013. Prise en charge dérogatoire par le Cancer Drugs Fund	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec 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.
Autriche	08/2013	Prise en charge nationale	
Belgique	08/2013		
Bulgarie	12/2013		
Allemagne	07/2013		
Grèce	08/2012		
Irlande	07/2012		
Italie	07/2013		
Luxembourg	07/2012		
Italie	07/2013		
Pays-Bas	01/2013		
Slovénie	05/2013		
Espagne	06/2013		
Suède	07/2012		
Suisse	07/2013		
Canada	10/01/2013	Prise en charge nationale	The treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer in combination with exémestane after recurrence or progression following treatment with letrozole or anastrozole

symptomatique, l'indication AMM de l'association d'AFINITOR à l'exémestane a été restreinte pour exclure ces patientes.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LE CANCER DU SEIN

Date de l'avis	03 avril 2013 : inscription
Indication	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
SMR	Faible
ASMR	V (absence d'ASMR) « 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. »
Population cible	La population cible incidente d'AFINITOR en association à l'exémestane serait comprise entre 1 100 et 1 330 patientes.

Date de l'avis	18 décembre 2013 : réévaluation de la population cible
Indication	Idem
Population cible	La population cible d'AFINITOR en association à l'exémestane correspond à deux populations : - chez les patientes en récurrence sous traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) : on estime la population cible d'AFINITOR/exémestane entre 1 100 et 1 300 patientes par an ; - chez les patientes en progression sous traitement par IANS pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique (diagnostiquées au stade métastatique d'emblée ou en récurrence tardive après un traitement adjuvant par IANS) : on estime entre 1 300 et 2 200 par an le nombre de femmes éligibles à une hormonothérapie par IANS. La population cible d'AFINITOR/exémestane au sein de cette population n'est pas quantifiable.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande de réévaluation, le laboratoire a fourni un dossier comportant l'analyse finale de la survie globale de l'étude de phase III (BOLERO-2 ou CRAD001Y2301) randomisée en double-aveugle comparant l'association AFINITOR (évérolimus) + exémestane à l'exémestane seul ainsi que deux analyses en sous-groupes (en fonction de la présence ou non de métastases viscérales et de la ligne de traitement).

Le laboratoire a également fourni :

- des données de tolérance, issues d'une analyse intermédiaire d'une étude observationnelle réalisée en Allemagne (étude BRAWO), disponibles uniquement sous forme d'abstract. Cette étude ne sera donc pas analysée dans ce document. Le rapport clinique complet de cette étude est prévu pour mi 2016.
- une comparaison indirecte AFINITOR + exémestane versus différents protocoles de chimiothérapie. Compte tenu de l'indication d'AFINITOR validée par l'AMM, excluant les patientes avec atteinte viscérale symptomatique, la chimiothérapie n'est pas considérée comme un comparateur. Ces données ne seront donc pas prises en compte.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données cliniques (avis d'inscription dans l'extension d'indication)

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 ≥ 18 ans ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé non curable par chirurgie ou radiothérapie
- score ECOG ≤ 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 réfractaire⁸ 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.

⁸ La récurrence ou progression étaient objectivées radiologiquement selon les critères RECIST. Les patientes devaient avoir :

- au moins une lésion ≥ 20 mm pouvant être mesurée dans au moins une dimension avec des techniques d'imagerie conventionnelles ou ≥ 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 ≥ 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, la prise d'évérolimus (AFINITOR) n'était pas autorisée dans le groupe exemestane seul. Ceci n'était également pas 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 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)⁹
- pourcentage de bénéfice clinique (réponse complète et partielle et stabilisation de la maladie pendant plus de 6 mois)
- qualité de vie.

⁹ 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. 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 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 1^{ère} ligne métastatique dans 19% des cas, en 2^{ème} ligne dans 42% des cas et en 3^{ème} 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 (%)	
Thérapie antérieure	485	(100,0)	239	(100,0)	724	(100,0)
Chirurgie antérieure	451	(93,0)	220	(92,1)	671	(92,7)
Radiothérapie antérieure	340	(70,1)	164	(68,6)	504	(69,6)
Nombre de traitements antérieurs au stade métastatique						
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)
Nombre d'hormonothérapies antérieures au stade avancé						
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)
Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS)	485	(100,0)	239	(100,0)	724	(100,0)
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)
Contexte de prescription du dernier traitement par IANS	361	(74,4)	178	(74,5)	539	(74,4)
Métastatique	262	(54,0)	140	(58,6)	402	(55,5)
Adjuvant / néo-adjuvant	97	(20,0)	37	(15,5)	134	(18,5)
Prévention	2	(0,4)	1	(0,4)	3	(0,4)
Anti-estrogène	276	(56,9)	140	(58,6)	416	(57,5)
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)
Contexte de la chimiothérapie	336	(69,3)	156	(65,3)	492	(68,0)
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

Les résultats sont synthétisés dans le tableau 2 ci-après.

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

	Lecture par les investigateurs		Lecture indépendante	
	évérolimus + exemestane (n = 485)	exémestane (n = 239)	évérolimus + exemestane (n = 485)	exémestane (n = 239)
Survie sans progression (critère principal)				
Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 7,6 mois (11 février 2011)				
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	
Analyse finale avec un suivi médian de 17,6 mois (15 décembre 2011)				
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 + exemestane et 32,2% dans le groupe exemestane 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 + exemestane (dont 0,6% de réponse complète) et de 1,7% dans le groupe exemestane 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 + exemestane et de 26,4% dans le groupe exemestane seul (p<0,0001).

Les évaluations des réponses fondées 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_{97,5%} [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_{95%} [0,66 -1,18] ; NS).

Dans son avis du 3 avril 2013, la Commission avait souligné les points suivants :

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

En effet, l'exémestane 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'exémestane 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 (exémestane) » n'est peut-être pas optimale comme en témoignent le faible pourcentage de réponse objective (0,4%) dans le groupe exemestane seul.

- il eut été souhaitable de pouvoir évaluer l'effet de l'ajout de l'évérolimus à l'exémestane 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'AMM¹⁰, le laboratoire devra mettre en place une étude (BOLERO-6 ou Y2201) clarifiant l'intérêt de l'ajout de l'exémestane à l'évérolimus par rapport à l'évérolimus seul. Cette étude randomisée permettra la comparaison de 3 traitements (évérilimus/exémestane, évérilimus 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.

9.1.2 Actualisation des données d'efficacité

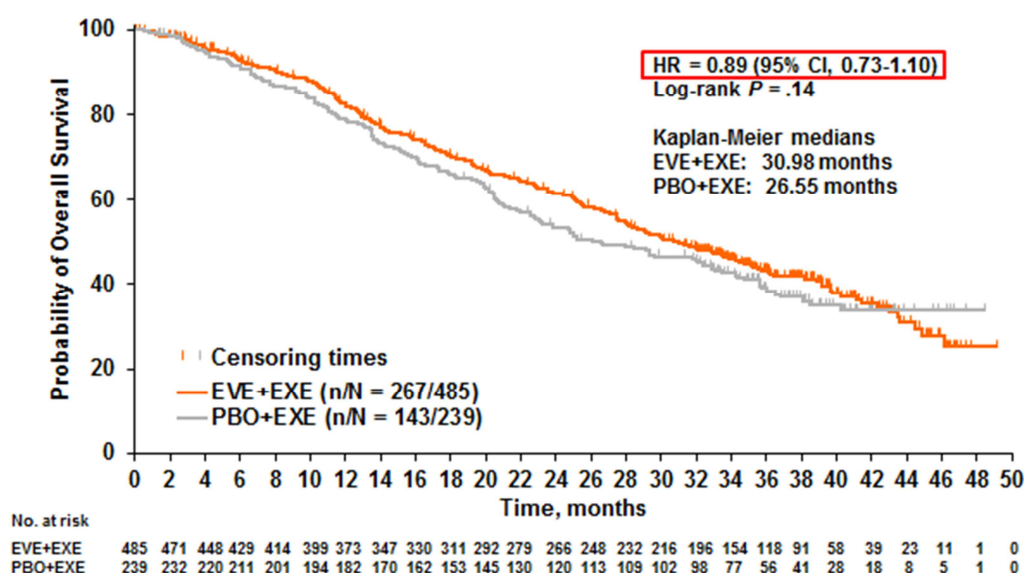
9.1.2.1 Analyse finale de la survie globale (critère secondaire)

A la date du 3 octobre 2013, un total de 410 décès a été observé : 267 (55,1%) dans le groupe évérilimus + exémestane et 143 (59,8%) décès dans le groupe exémestane seul (cf figure 1).

Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes lors de l'analyse finale de la survie globale : la médiane de survie globale a été de 31 mois dans le groupe évérilimus + exémestane et de 26,6 mois dans le groupe exémestane seul, HR=0,89 IC_{95%} [0,73 - 1,1], p=0,14.

Il est rappelé qu'en cas de progression de la maladie et lorsque l'analyse intermédiaire a montré une supériorité de la SSP dans le groupe évérilimus + exémestane, la prise d'évérolimus (AFINITOR) n'était pas autorisée dans le groupe exémestane seul. Après l'arrêt du traitement à l'étude, 84% des patientes du groupe évérilimus + exémestane (406 patientes) et 90% du groupe exémestane seul (215 patientes) ont reçu au moins un traitement ultérieur. Les plus fréquents ont été une chimiothérapie : 63% dans le groupe évérilimus + exémestane et 53% dans le groupe exémestane seul et une hormonothérapie : 47% versus 44%.

Figure 1 : survie globale (critère secondaire) : analyse finale du 3 octobre 2013



¹⁰ EPAR AFINITOR du 21/06/2012, page 41/79 et annexe II de l'AMM d'AFINITOR (évérilimus) : obligation de mise en place de mesures post-autorisation

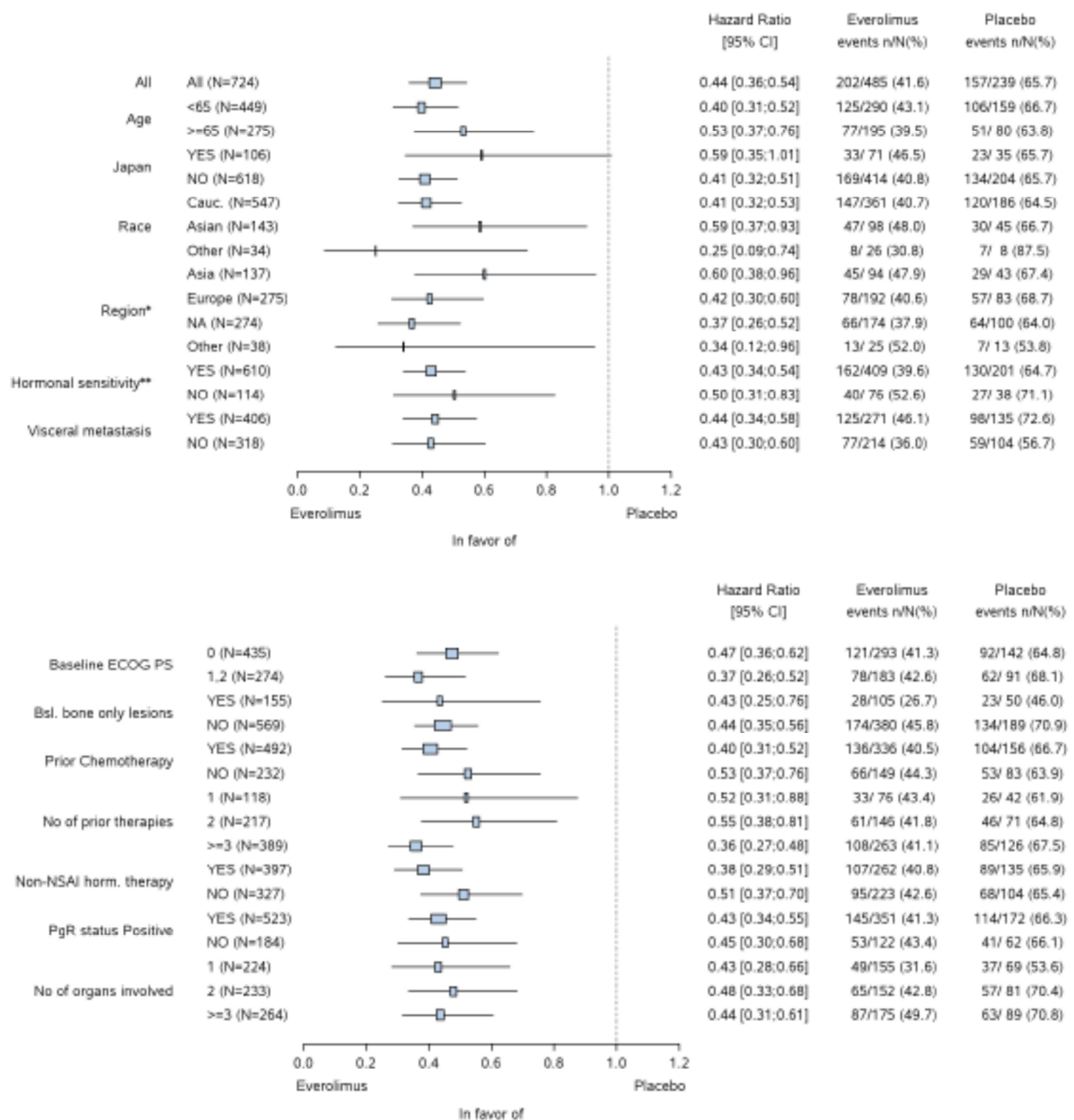
L'évaluation des délais médians jusqu'à instauration de la 1^{ère} chimiothérapie ou au décès dans chacun des 2 groupes de traitement n'était pas prévue au protocole de l'étude BOLERO-2. Les résultats issus de cette analyse post-hoc, présentée sans analyse statistique, ne seront pas décrits dans ce document.

9.1.2.2 Analyses en sous-groupes de la survie sans progression (critère principal)

A l'appui de la demande de réévaluation, le laboratoire a présenté spécifiquement les résultats de 2 sous-groupes, actualisés avec un suivi médian de 18 mois (l'un prévu au protocole et l'autre post-hoc).

En préambule, il est rappelé que pour tous les sous-groupes analysés, un bénéfice en faveur du traitement évérolimus + exémestane a été observé (cf figure 2).

Figure 2 : analyses en sous-groupes de la PFS (évaluée par les investigateurs)



► Présence ou non de métastases viscérales

Pour rappel, les patientes ayant des métastases viscérales pouvaient être incluses dans l'étude BOLERO-2. Parmi les 724 patientes, 59% (424/724) avaient une atteinte viscérale à l'inclusion. La proportion de patientes ayant une atteinte viscérale symptomatique parmi ces 59% et 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 a été limitée aux patientes ne nécessitant pas un tel traitement intensif, c'est-à-dire aux patientes sans atteinte viscérale symptomatique.

Deux critères de stratification étaient prévus au protocole : présence ou non de métastases viscérales et sensibilité ou non à une hormonothérapie antérieure.

Les résultats issus d'une analyse en sous-groupe réalisée à partir des données stratifiées selon lesquelles 56% des patientes présentent des métastases viscérales (406/724), avec un suivi médian de 18 mois et une lecture par les investigateurs sont les suivants :

- chez les patientes ayant des métastases viscérales : une médiane de PFS de 6,8 mois dans le groupe évérolimus + exémostane (n=271) et de 2,8 mois dans le groupe exémostane seul (n=135), HR=0,47 ; IC_{95%} [0,37- 0,60] ; p < 0,05
- chez les patientes sans métastase viscérale : une médiane de PFS de 9,7 mois dans le groupe évérolimus + exémostane (n=214) et de 4,2 mois dans le groupe exémostane seul (n=104), HR=0,41 ; IC_{95%} [0,31-0,55] ; p < 0,05.

Ces résultats sont à considérer avec prudence s'agissant d'analyses en sous-groupes, en l'absence de données pour 18 patientes (parmi les 424 ayant des métastases viscérales) et compte tenu d'erreurs de classement dans la catégorie absence de métastases viscérales pour 75 patientes lors de la randomisation.

► Patientes en 1^{ère} ligne métastatique (post-hoc)

S'agissant d'une analyse non prévue au protocole, les résultats de cette analyse rétrospective sont présentés uniquement à titre descriptif.

Cette analyse porte sur environ un cinquième de l'effectif de l'étude. En effet, à l'inclusion, 19% des patientes (137/724) ont été traitées en 1^{ère} ligne métastatique : 100/485 dans le groupe évérolimus + exémostane et 37/239 dans le groupe exémostane seul.

Les résultats issus de ce sous-groupe d'effectif restreint sont présentés à titre exploratoire s'agissant d'une analyse rétrospective :

- en lecture locale par l'investigateur, l'analyse suggère une médiane de PFS de 11,5 mois dans le groupe évérolimus + exémostane et de 4,1 mois dans le groupe exémostane seul, HR=0,39 ; IC_{95%} [0,25-0,62] ;
- en relecture indépendante centralisée, l'analyse suggère une médiane de PFS de 15,2 mois dans le groupe évérolimus + exémostane et de 4,2 mois dans le groupe exémostane seul, HR=0,32 ; IC_{95%} [0,18-0,57].

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel des données de tolérance (avis d'inscription dans l'extension d'indication)

Dans l'étude BOLERO-2, 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% versus 4,6%),
- des événements indésirables graves (23% versus 12%) : les plus fréquents ont été d'ordre respiratoire : pneumopathie (2,5%) et pneumonie (1,5%),
- des événements indésirables de grades 3 ou 4 (44% versus 26%),
- des stomatites (56% dont 8% de grades ≥ 3 versus 11% dont 1% de grades ≥ 3),
- des rashs (36% dont 1% de grades ≥ 3 versus 6% dont aucun grade ≥ 3),
- de la fatigue (33% dont 4% grades ≥ 3 versus 26% dont 1% de grades ≥ 3),
- de la diarrhée (30% dont 2% de grades ≥ 3 versus 16% dont 1% de grades ≥ 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, infections sévères, réactions d'hypersensibilité, stomatite, complications de la cicatrisation des plaies, augmentation de la créatininémie et de la protéinurie, insuffisance rénale, hyperglycémie, dyslipidémie, hypophosphatémie ...

9.2.2 Actualisation des données de tolérance

Dans l'étude BOLERO-2, à la date du 3 octobre 2013, l'association évérolimus + exémostane par rapport à l'exémostane seul a augmenté la fréquence :

- des arrêts de traitement pour événements indésirables (29% versus 5%),
- des événements indésirables graves (33% versus 16%) : les plus fréquents ont été d'ordre respiratoire : pneumopathie (2,7% versus 0%) et pneumonie (2,1% versus 0,8%),
- des événements indésirables de grades 3 ou 4 (55% versus 29%),
- des stomatites (60% versus 12%),
- des rashes (39% versus 7%),
- de la fatigue (38% versus 27%),
- de la diarrhée (36% versus 19%).

Plusieurs rubriques du RCP ont été actualisées (variations du 27/05/2013, 16/05/2014 et du 16/12/2014), notamment la rubrique 4.8 Effets indésirables :

- Résultats groupés des 8 études (de phase II ou III) avec un total de 2 406 patients ayant été traité par AFINITOR dans les indications validées.
- Diminution de la fréquence des effets indésirables suivants : thrombopénie, conjonctivite, aplasie, hypertriglycéridémie, embolie pulmonaire, hémoptysie, peau sèche, anomalies au niveau des ongles, fièvre, douleur thoracique non cardiaque, toux, dyspnée, syndrome d'insuffisance respiratoire aiguë, angioedème, altération de la cicatrisation des plaies.
- Ajout de nouveaux effets indésirables : augmentation des mictions diurnes (peu fréquent), pancytopénie (peu fréquent), menstruations irrégulières (peu fréquent), aménorrhée (fréquence rare) ; le zona est cité dans les infections, la glossite et la glossodynie ont été citées avec les stomatites.
- Ajout d'une section spécifique concernant la population âgée qui mentionne que sur la base des données groupées de tolérance, 35% des patients traités par AFINITOR avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients présentant un effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement a été supérieur chez les patients de 65 ans et plus (19% versus 13%). Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), les stomatites, la fatigue et les dyspnées.
- Ajout d'une mention sur des cas de pneumonie à *pneumocystis jirovecii*, dont certains suivis d'une issue fatale. Une prophylaxie de la pneumonie à *pneumocystis jirovecii* doit être envisagée chez les patients qui nécessitent l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'une pneumopathie non infectieuse.
- Ajout de la survenue d'angioedèmes avec et sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$) ont été (par ordre décroissant) : stomatite, rash, fatigue, diarrhées, infections, nausées, diminution de l'appétit, anémie, dysgueusie, pneumopathie, hyperglycémie, diminution du poids, prurit, asthénie, oedèmes périphériques, hypercholestérolémie, épistaxis et céphalées.

Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été : stomatite, anémie, hyperglycémie, fatigue, infections, pneumopathie, diarrhées, asthénie, thrombopénie, neutropénie, dyspnées, lymphopénie, protéinurie, hémorragie, hypophosphatémie,

rash, hypertension, augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et pneumonie.

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, 3 risques importants identifiés ont été ajoutés dans le plan de gestion de risque (PGR) qui concerne également les 2 autres indications (Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique et cancer du rein) : fertilité féminine incluant les aménorrhées secondaires, insuffisance rénale, protéinurie.

La dernière version du PGR du 27/05/2014 mentionne deux nouveaux risques : une interaction identifiée (augmentation du risque d'angioedème lors de l'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et une interaction potentielle en utilisation avec l'exémestane. Toutefois, le RCP mentionne que l'augmentation des taux d'exémestane ne devrait pas avoir d'impact sur l'efficacité ou la tolérance.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS, AFINITOR n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans le panel sur l'étude permanente des prescriptions médicales (EPPM).

Plusieurs études observationnelles sont en cours et seront susceptibles d'apporter des informations.

09.4 Programme d'études

► Cancer du sein avancé en présence de récepteurs hormonaux :

- BOLERO-6 (ou Y2201) :

A la demande de l'EMA, le laboratoire s'était engagé à soumettre les résultats d'une étude randomisée de phase II destinée à clarifier l'intérêt de l'ajout de l'exémestane à l'évérolimus par rapport à l'évérolimus seul. Cette étude randomisée permettra la comparaison de 3 traitements (évérolimus/exémestane, 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. Cette étude a pour objectif principal d'estimer la SSP de l'association par rapport à évérolimus en monothérapie et pour objectif secondaire, de l'estimer par rapport à la chimiothérapie. Le rapport final de l'étude est prévu au premier trimestre 2017.

- Plusieurs études observationnelles sont en cours de réalisation, notamment l'étude TANGO qui prévoit l'inclusion de 639 patientes ménopausées ayant un cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux et HER2- destinée à recueillir des données de tolérance d'AFINITOR associé à l'exémestane en conditions réelles d'utilisation.

- BOLERO-4 : étude de phase II en ouvert, évaluant l'association évérolimus plus létrozole chez des patients atteintes d'un cancer du sein avancé RH+/HER2.

► Cancer du sein HER2+ :

- BOLERO-1 : étude de phase III, 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 ;

- BOLERO-3 : étude de phase III, randomisée en double-aveugle évaluant l'évérolimus (versus placebo) en association au trastuzumab et à la vinorelbine un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif chez des patients prétraitées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 positif.

09.5 Résumé & discussion

Dans le cadre de sa demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR de AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane dans le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, les nouvelles données cliniques fournies reposent principalement sur l'analyse finale de la survie globale de l'étude de phase III (BOLERO-2).

Le laboratoire a également présenté deux analyses, en fonction de la présence ou non de métastases viscérales et de la ligne de traitement (post hoc). Compte-tenu des réserves méthodologiques, ces analyses en sous-groupes ne sont pas de nature à apporter des informations de niveau de preuve suffisant pour tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance de cette association spécifiquement dans ces populations.

Au total, les données issues de l'étude BOLERO-2 randomisée, en double aveugle, réalisée 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) ont montré, lors des analyses finales, avec l'association évérolimus 10 mg/j + exémestane 25 mg/j par rapport à l'exémestane seul (25 mg/j) :

- 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 ; IC_{95%} [0,38 ; 0,54]).
- une survie globale (critère secondaire) non différente : la médiane de survie globale a été de 31 mois dans le groupe évérolimus + exémestane et de 26,6 mois dans le groupe exémestane seul (HR=0,89 IC_{95%} [0,73 - 1,1], p=0,14).

Aucune différence en termes de qualité de vie n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

On ne dispose pas de données fiables sur les délais médians jusqu'à instauration de la 1^{ère} chimiothérapie pour le stade métastatique, ni de donnée comparative sur l'efficacité et la tolérance de l'ajout de l'évérolimus à l'exémestane par rapport à l'exémestane seul chez les patientes en échec à l'exémestane (un traitement antérieur par exémestane étant un critère de non inclusion de l'étude BOLERO-2).

Les données actualisées de tolérance ont montré que l'association évérolimus 10 mg/j + exémestane 25 mg/j par rapport à l'exémestane 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.

Enfin, dans le cadre de l'AMM, l'engagement du laboratoire de réaliser l'étude BOLERO-6 afin de clarifier notamment l'intérêt de l'ajout de l'exémestane à l'évérolimus par rapport à l'évérolimus seul, est maintenu. Les résultats finaux sont prévus au premier trimestre 2017.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans l'avis du 3 avril 2013, la Commission de la transparence avait considéré que :

- 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 une hormonothérapie restreinte aux inhibiteurs non-stéroïdien de l'aromatase (létrozole ou anastrozole) ;
- en l'état 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.

En pratique clinique, il apparaît, selon les experts, que l'exémestane est une option proposée après échec d'un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et pourrait permettre une stabilisation tumorale de la maladie.

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, les recommandations ont été actualisées et ont intégré l'association AFINITOR + exémestane dans la stratégie thérapeutique (ESO-ESMO 2014¹¹, NCCN 2015).

Dans les recommandations ESO-ESMO de 2014, cette association est présentée comme étant une option valide chez certaines patientes, au cas par cas, en raison de l'allongement de la survie sans progression malgré l'absence d'impact démontré en survie globale, et des événements indésirables cliniquement notables (en particulier les stomatites, les pneumopathies et l'hyperglycémie). A ce jour, des biomarqueurs prédictifs ne sont pas disponibles pour identifier les patientes susceptibles de bénéficier de cette approche.

Dans les recommandations NCCN 2015, cette association a été ajoutée parmi les différentes hormonothérapies proposées après progression :

- inhibiteurs non-stéroïdiens de l'aromatase (anastrozole, létrozole)
- inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (exémestane)
- exémestane + évérolimus avec la mention suivante : cette association peut être considérée comme une option pour les patientes remplissant les critères d'inclusion de l'étude BOLERO-2 (progression dans les 12 mois ou durant le traitement par inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase, ou sous tamoxifène quel que soit le moment)
- fulvestrant
- tamoxifène
- acetate de megestrol
- fluoxymesterone
- éthinyl estradiol.

Des comparaisons directes, entre différentes stratégies de traitement incluant ou non AFINITOR, ne sont pas disponibles.

Dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, l'association AFINITOR + exémestane, administrée par voie orale, s'intègre dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant l'indication d'une chimiothérapie cytotoxique (par voie intraveineuse) et 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).

¹¹ Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer Ann Oncol 2014 ; 25(10):1871-88

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

011.1 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 moyen compte tenu notamment des événements indésirables cliniquement notables et des incertitudes qui demeurent sur la démonstration d'efficacité (cf paragraphe 0 Résumé et discussion).
- ▮ Cette association est un traitement de deuxième ligne, 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) 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.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR est modéré 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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des patientes ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, la Commission estime qu'AFINITOR associé à l'exémestane apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 100%

▮ Conditionnements

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

▮ Demandes de données

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