

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AFINITOR (évérolimus), inhibiteur de tyrosine kinase

Progrès thérapeutique mineur, en association avec l'exémestane, dans le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif

L'essentiel

- ▶ AFINITOR a l'AMM 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.
- ▶ L'association AFINITOR + AROMASINE (évérolimus + exémestane) apporte un avantage clinique mineur dans la prise en charge de ce type de cancer.
- ▶ Cette association s'intègre dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant une chimiothérapie cytotoxique.

Indications préexistantes

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

Stratégie thérapeutique

- La présence de récepteurs hormonaux (estrogènes et/ou progestérone) est un marqueur prédictif de réponse au traitement.

Si le cancer du sein est hormonodépendant, sa prise en charge chez les femmes ménopausées est :

- Au stade précoce : hormonothérapie adjuvante reposant sur le tamoxifène ou les inhibiteurs de l'aromatase : ARIMIDEX (anastrozole), FEMARA (létrazole) ou AROMASINE (exémestane).
- Au stade avancé :

En première ligne, en l'absence de facteur de mauvais pronostic : inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (anastrozole ou létrazole) chez les patientes qui n'en ont pas reçu en traitement adjuvant ou qui l'ont arrêté depuis plus de 12 mois. Cependant le tamoxifène demeure une option de première ligne.

En deuxième ligne, on réalise une hormonothérapie dont la séquence optimale n'est pas établie. En particulier, après progression sous inhibiteur de l'aromatase en première ligne : tamoxifène, inhibiteur de l'aromatase chez les patientes qui n'en ont pas reçu (non stéroïdien : anastrozole, létrazole ; ou stéroïdien : exémestane), fulvestrant, mégestrol ou androgène.

La chimiothérapie est habituellement réservée aux cancers avec progression agressive ou avec atteinte viscérale symptomatique.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, l'association AFINITOR + AROMASINE, administrée par voie orale, est une ligne supplémentaire, avant une chimiothérapie cytotoxique (par voie intraveineuse) ; il ne peut être proposée que chez des patientes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique, après échec d'un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase (létrazole ou anastrozole).

Données cliniques

- Une étude randomisée double aveugle a comparé l'association évérolimus/exémestane à l'exémestane seul chez 724 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 -, en rechute ou en progression sous ou après inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole). Depuis la précédente évaluation, l'analyse finale de la survie globale est désormais disponible.
L'ajout de l'évérolimus (10 mg/j) à l'exémestane (25 mg/j) par rapport à l'exémestane seul a montré :
 - une médiane de survie sans progression (critère principal) plus longue : 7,82 *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 lors l'analyse finale : 31 *versus* 26,6 mois (HR=0,89 IC_{95%} [0,73 - 1,1], non significatif) ;
 - une qualité de vie comparable.
- Les analyses en sous-groupes post hoc en fonction de la présence ou non de métastases viscérales et de la ligne de traitement 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, compte-tenu des réserves méthodologiques.
- 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AFINITOR est modéré.
- 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, 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 1^{er} avril 2015 (CT-13838) disponible sur www.has-sante.fr

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

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