COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 janvier 2016

évérolimus**AFINITOR 2,5 mg, comprimé**

B/30 (CIP : 34009 267 884 1 4)

AFINITOR 5 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 396 281 1 0)

AFINITOR 10 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 3962 828 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC (2015)	L01XE10 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>«- 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.</p> <p>- Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.</p> <p>- Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale 03/08/2009 (cancer du rein avancé) ; Extensions d'indications : 24/08/2011 (tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique) et 23/07/2012 (cancer du sein avancé) ; Dernier rectificatif : 26/02/2015 (intégration des données de l'étude RADIANT-3).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classement ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 évérolimus

02 CONTEXTE

Par effet de renouvellement conjoint, avec CERTICAN (évérolimus) réinscrit pour une durée de 5 ans à compter du 13/10/2015, examen des spécialités AFINITOR inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux à compter du 17/03/2010 pour les dosages 5 mg et 10 mg et à compter du 24/11/2015 pour le dosage 2,5 mg.

Rappel des précédents avis de la commission

La Commission a considéré que le SMR d'AFINITOR était :

- important dans les indications suivantes :
 - « traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF » (avis d'inscription du 13 janvier 2010) ;
 - « traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte » (avis du 28 mars 2012).
Il est à noter que dans cet avis, il est mentionné que la DGS souhaite que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact d'AFINITOR à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbi-mortalité à deux ans.
- modéré dans l'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 » (avis de réévaluation du 1^{er} avril 2015).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 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. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de la demande de renouvellement d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier comportant de nouvelles données cliniques dans les indications suivantes :

► **Cancer du rein avancé :**

- la publication des résultats de l'étude RECORD-1¹ (déjà évaluée par la Commission) et une publication portant sur une analyse en sous-groupe² de cette étude ;
- deux études observationnelles non comparatives rétrospectives : l'une ayant évalué l'efficacité de l'évérolimus après échec du bévacicumab ± interféron³ ; l'autre disponible uniquement sous forme de poster⁴ ;
- une étude observationnelle non comparative réalisée en Allemagne⁵ avec des données issues de 196 patients parmi les 382 inclus.

¹ Motzer R, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:4256-65

² Calvo E, Escudier B, Motzer RJ et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of patients with a or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *European Journal of Cancer* 2012 (48) : 333-339

³ Thierry-Vuillemin A, Kim S, Theodore C et al. Efficacy and safety of sequential use of évérolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with bevacizumab with or without interferon therapy: results from the European AVATOR study. *Clinical Genitourinary Cancer* 2014

⁴ Oudard S, Joly F, Geoffrois L et al. Retrospective Evaluation of Tyrosine Kinase Inhibitor-Everolimus and/or TKI-Everolimus-THO Sequences in Metastatic Renal Cell Carcinoma. A French Survey: the SECTOR Study. ASCO-GU Symposium 2014

► Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique :

- l'analyse finale de la survie globale (après levée de l'aveugle et avec 85% de cross-over) de l'étude RADIANT-3⁶ (qui ont été intégrées dans le RCP, rectificatif du 26/02/2015) et une analyse en sous-groupe⁷ de cette étude ;
- en réponse à la demande de la DGS (cf contexte), le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude post-inscription et précise dans son dossier, qu'à ce jour, les centres sont en cours de sélection. La disponibilité du rapport final de cette étude observationnelle est prévue en 2020.

► Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs :

Dans la mesure où cette indication a récemment fait l'objet d'une réévaluation (cf. avis du 1^{er} avril 2015), le laboratoire n'a pas déposé de nouvelles données dans cette indication.

Au total, compte-tenu de la méthodologie de ces études (non comparatives et/ou rétrospectives) et/ou de la nature des analyses, les données fournies n'apportent pas d'informations pertinentes et ne sont donc pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des données issues du PSUR couvrant la période du 01/04/2013 au 31/03/2014 et les résultats de l'étude de tolérance AFINITE qui n'est disponible que sous forme de poster⁸.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel PRINTEMPS 2015), AFINITOR n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer du rein avancé⁹ et sur les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques^{10,11} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la

⁵ Bergmann L, Goebell P, Kube U et al. Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma after failure of Initial Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy : results of an Interim Analysis of a Non-interventional Study. *Onkologie* 2013;36:95-100

⁶ Novartis – Addendum to module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Advanced Neuroendocrine Tumor – Study C2324 (RADIANT-3) – final overall survival results (cut-off au 5 mars 2014)

⁷ Lombard-Bohas C, James C, Yao J et al. Impact of Prior Chemotherapy Use on the Efficacy of Everolimus in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors : a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial. *Pancreas* 2015 ; 44(2) : 181-9.

⁸ Joly F, Eymard JC, Albiges L et al. Prospective Observationnel Study on the Evaluation of Everolimus Adverse Events in Metastatic Renal Cell Carcinoma After First-Line Anti-VeGF Therapy. The French AFINITE Study. ESMO Congress 2014

⁹ Escudier B, Porta C, Schmidinger M et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;Suppl. 3:49-56

¹⁰ Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 11 : tumeurs neuroendocrines digestives. Juin 2014

¹¹ Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):120-34

Commission en date du 13 janvier 2010 (rein), du 28 mars 2012 (pancréas), du 1^{er} avril 2015 (sein), la place d'AFINITOR dans les stratégies thérapeutiques de ces cancers n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 13 janvier 2010, 28 mars 2012 et 1^{er} avril 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Dans le cancer du rein avancé et dans tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques

- ▮ Le cancer du rein avancé et les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique sont des affections graves qui engagent le pronostic vital ;
- ▮ AFINITOR est un traitement spécifique du cancer à visée curative ;
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques ;
- ▮ AFINITOR est un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans le traitement du cancer du rein avancé et de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention dans les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR reste important dans les indications :

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

Dans le cancer du sein avancé

- ▮ 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.
- ▮ 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.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR reste modéré dans l'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 ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

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

► **Demande de données**

La Commission rappelle qu'elle a demandé à être destinataire des résultats de l'étude BOLERO-6 (avis du 01/04/2015 dans l'indication du cancer du sein) et que la DGS souhaite que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact d'AFINITOR à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements (avis du 28/03/2012).