

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**5 juillet 2017**

*Date d'examen par la Commission : 22 mars 2017*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 avril 2017  
a fait l'objet d'une audition 5 juillet 2017.*

**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 396 282 8 8)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA

Code ATC	<b>L01XE10 (inhibiteur de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« <u>Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire</u> Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>En prenant en compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un gain sur la survie sans progression versus le placebo sans bénéfice démontré en survie globale ou en qualité de vie</li> <li>- le profil de tolérance avec un arrêt de traitement pour événement indésirable constaté chez près d'un tiers des patients,</li> <li>- l'absence de donnée versus les alternatives thérapeutiques recommandées dans certaines situations cliniques de TNE d'origine gastro-intestinale (Cf. chapitre 6),</li> </ul> <p>la Commission considère que AFINITOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.</p>
<b>ISP</b>	<b>Pas d'ISP.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>En cas de progression, AFINITOR (évérolimus) est un traitement de première ligne des TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles. Faute de donnée versus la chimioembolisation ou la radiothérapie interne vectorisée pouvant être proposées dans les TNE digestives, la place d'AFINITOR reste à préciser dans ce contexte.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 03/08/2009 (cancer du rein avancé) Extensions d'indications : <ul style="list-style-type: none"><li>- 24/08/2011 (tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique)</li><li>- 23/07/2012 (cancer du sein avancé)</li><li>- 26/05/2016 (tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire)</li></ul>
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
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 évérolimus

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la gamme des spécialités AFINITOR (évérolimus) dans l'extension d'indication « traitement des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte. »

AFINITOR est un inhibiteur sélectif de mTOR (mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères) et diminue la croissance ainsi que la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires.

Cette spécialité est actuellement indiquée et prise en charge dans trois indications : cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique et cancer du rein.

Lors du dernier renouvellement d'inscription pour l'ensemble de ces indications<sup>1</sup>, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) par AFINITOR :

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

<sup>1</sup> Avis de la Commission du 6 janvier 2016. Site HAS. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14349\\_AFINITOR\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT14349.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14349_AFINITOR_PIS_RI_Avis1_CT14349.pdf) [accédé le 01/03/2017]

## 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 résecables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

### Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire

**Afinitor est indiqué dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résecables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).**

### 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

Pour les différentes posologies Afinitor est disponible en comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. 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 1 résume les recommandations pour l'adaptation de la posologie en cas d'effets indésirables spécifiques (voir également rubrique 4.4 du RCP).

**Tableau 1 : Recommandations pour l'adaptation de la posologie d'Afinitor**

Effet indésirable	Sévérité <sup>1</sup>	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 $\leq$ 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 $\leq$ 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 $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ . Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 1$ . 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 $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 1$ ( $\geq 75 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). 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 $\leq 2$ ( $\geq 1 \times 10^9/l$ ). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie fébrile	Grade 3	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade $\leq 2$ ( $\geq 1,25 \times 10^9/l$ ) et absence de fièvre. Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
	Grade 4	Arrêter le traitement.
<sup>1</sup> 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 ( $\geq 65$ 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). »

## **05** BESOIN MEDICAL

---

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares dont l'incidence annuelle en France est d'environ 5 cas pour 100 000<sup>2</sup>. Ces tumeurs, majoritairement d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire, peuvent être plus ou moins différenciées (grade 1 à 3), et fonctionnelles ou non. Leur diagnostic repose sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques.

Les facteurs de mauvais pronostic sont le faible degré de différenciation, le grade histologique élevé et la présence de métastases.

Le traitement de première intention de ces tumeurs réside dans la chirurgie.

Lorsque celle-ci est impossible (stade avancé ou métastatique), la prise en charge diffère selon l'origine et les caractéristiques de la tumeur. Les formes « fonctionnelles », responsables de symptômes cliniques (très variés selon l'origine de la tumeur), sont à distinguer des tumeurs « non fonctionnelles ».

Si la tumeur est non progressive et non fonctionnelle (60 à 80% des cas), une simple surveillance peut être préconisée.

En revanche, lorsque la tumeur devient fonctionnelle, un traitement symptomatique par analogues de la somatostatine voire par interféron alfa doit être instauré pour soulager les symptômes cliniques de la maladie. Si la tumeur est également progressive, une chimiothérapie, des thérapies ciblées ou encore une chimioembolisation figurent parmi les options thérapeutiques sans qu'il y ait un standard préconisé.

Disposer de médicaments démontrant leur supériorité sur les thérapies conventionnelles en termes de survie globale et de qualité de vie chez ces patients adultes atteints d'une TNE digestive ou pulmonaire non résécable, localement avancée ou métastatique, permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

De ce fait le besoin thérapeutique peut être considéré comme partiellement couvert.

---

<sup>2</sup> Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 21 Suppl 5:v223-7

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

L'indication AMM d'AFINITOR est large regroupant notamment la première ligne de traitement ainsi que des stades différents de la maladie (localement avancé non résecable et métastatique). En effet, la population incluse dans l'étude pivot est hétérogène :

- 1<sup>ère</sup> ligne de traitement ou plus,
- origine de la TNE incluant différents sites : gastro-intestinaux (autres que pancréatique) ou pulmonaire, ce qui regroupe de nombreuses situations cliniques faisant l'objet de prises en charge spécifiques.

Dans les TNE digestives non pancréatiques non fonctionnelles, au stade localement avancé non résecable et métastatique, les recommandations nationales de 2016 du TNCD<sup>3</sup> citent différentes options thérapeutiques incluant des traitements locaux notamment une chimioembolisation ou une radiothérapie interne vectorisée par la spécialité LUTATHERA 370 MBq/ml selon des situations précises (disponible en ATU de cohorte pour le traitement des TNE bien différenciées de l'intestin moyen au stade métastatique ou inopérable, surexprimant des récepteurs de la somatostatine).

Dans les TNE d'origine pulmonaire, il n'existe pas de médicament disposant d'une AMM superposable à celle d'AFINITOR.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Une embolisation dans un centre spécialisé pour le traitement de première ligne des TNE digestives non pancréatiques, non fonctionnelles (si maladie prépondérante au niveau du foie).

#### ► Conclusion

**Dans les TNE digestives non pancréatiques non fonctionnelles, selon les situations cliniques, les comparateurs cités ci-dessus sont cliniquement pertinents.**

**Dans les TNE d'origine pulmonaire, il n'existe pas de médicament disposant d'une AMM superposable à celle d'AFINITOR.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité AFINITOR est prise en charge dans l'extension d'indication « tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire » dans les pays suivants :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (juillet 2016)	Indication AMM
Canada	Evaluation en cours	
Espagne	Non	
Italie	Evaluation en cours	
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Suisse	Evaluation en cours	

<sup>3</sup> Thésaurus National de Cancérologie Digestive, chapitre 11 : Tumeurs neuroendocrines digestives. Mise à jour du 10/03/2016. Disponible en ligne : <http://www.tnkd.org/>.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

A l'appui de sa demande d'extension d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant une étude de phase III, en double aveugle, randomisée, évérolimus en monothérapie versus placebo : RADIANT-4, réalisée chez des adultes atteints de TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression.

On notera qu'une étude de phase III (RADIANT-2), en double aveugle, randomisée, évérolimus en association à l'octréotide LP versus placebo plus octréotide LP, réalisée chez 429 patients ayant des TNE digestives, pancréatiques, pulmonaires ou d'origine inconnue, non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), fonctionnelles, en progression (dans les 12 mois avant la prise du traitement) n'a pas atteint son objectif principal (HR=0,77 IC<sub>95%</sub> [0,59 ; 1,00]).

### 08.1 Efficacité

Etude RADIANT-4 de phase III, en double aveugle, randomisée, *versus* placebo ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes de survie sans progression d'évérolimus chez des patients adultes ayant des TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (grade 1 ou grade 2), non fonctionnelles, en progression.

#### Parmi les critères d'inclusion :

- adultes ( $\geq 18$  ans) atteints de TNE bien différenciées (grade 1 ou grade 2), avancées (non résécables ou métastatiques) d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire ;
- atteints de TNE non fonctionnelles, c'est-à-dire n'ayant jamais présenté et ne présentant pas de symptômes rappelant un syndrome carcinoïde ;
- dont l'avancée de la maladie était mesurable selon les critères RECIST version 1.0, déterminée par tomодensitométrie ou imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- dont la progression de la maladie était documentée radiologiquement dans les 6 mois avant la randomisation ;
- naïfs de traitement ou ayant progressé après un traitement seul ou en association à base d'analogue de la somatostatine, interféron, une première ligne de chimiothérapie, ou de radiothérapie interne vectorisée (TRRP). Les patients déjà pré-traités devaient avoir arrêté leur traitement au moins 4 semaines avant l'inclusion (pour les traitements par SSA, interféron et chimiothérapie) et au moins 6 mois avant pour les traitements par TRRP ;
- ayant un score de performance PS ECOG  $\leq 1$ .

#### Parmi les critères de non inclusion :

- TNE peu différenciées et de haut grade ;
- TNE d'origine pancréatique ou d'origine autre que gastro-intestinale ou pulmonaire ;
- patients avec antécédents ou présentant un syndrome carcinoïde,
- patients ayant reçu une ligne antérieure de traitement par inhibiteur de mTOR ou plus d'une ligne antérieure de chimiothérapie ;
- patients ayant reçu un traitement des métastases hépatiques par cryoablation ou ablation par radiofréquence dans les 2 mois précédents la randomisation ;
- patients traités par embolisation intra-artérielle hépatique dans les 6 derniers mois.

#### Traitements :

Les patients ont été randomisés (2 :1) dans l'un des groupes suivants :

- groupe évérolimus (AFINITOR) + soins de soutien/accompagnement « soins de support » : évérolimus à la posologie de 10 mg/jour. Des ajustements de doses étaient autorisés avec une dose minimale de 5 mg/j ;
- groupe placebo + soins de support.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité non acceptable, retrait du consentement, décès ou perte de vue.

Un traitement par analogue de la somatostatine n'était autorisé que pour le traitement d'un syndrome carcinoïde émergent et non contrôlé par des thérapeutiques standards.

La randomisation, selon un ratio 2:1, a été stratifiée selon les critères suivants :

- traitement antérieur par un analogue de la somatostatine (ASS) pendant au moins 12 semaines sans interruption : Oui/Non ;
- origine de la TNE : strate A de bon pronostic (origine : appendice, caecum, jéjunum, iléon ou duodénum) / strate B de mauvais pronostic (origine : inconnue, poumon, estomac, rectum ou côlon) ;
- score de performance PS ECOG : 0/1.

La permutation (« cross-over ») n'était pas autorisée avant l'analyse principale de la survie sans progression. Après l'analyse principale, si l'amélioration de la survie sans progression (SSP) était statistiquement significative en faveur d'évérolimus, les patients du groupe placebo pouvaient recevoir évérolimus (permutation autorisée).

Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie (documentée radiologiquement) ou du décès (quelle qu'en soit la cause).

La progression de la tumeur était évaluée radiologiquement toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois de l'étude, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie ou prise d'un nouveau traitement anticancéreux.

L'évaluation radiologique était effectuée selon les critères RECIST version 1.0 modifiés.

Les données de SSP des patients étaient censurées si :

- la progression ou le décès n'était pas observé à la date de *cut-off*,
- la progression ou le décès survenait après la prise d'un nouvel anticancéreux,
- la progression ou le décès survenait alors que les 2 derniers suivis radiologiques de la tumeur n'avaient pas été réalisés.

L'analyse principale de la SSP est basée sur les résultats de l'évaluation radiologique centralisée.

Plusieurs analyses complémentaires, prévues au protocole, ont été réalisées :

- une analyse fondée sur l'évaluation radiologique de la SSP conduite au niveau local par les investigateurs (également réalisée selon les critères RECIST version 1.0 modifiés) ;
- une analyse visant à comparer les résultats de l'évaluation locale *versus* centrale ;
- une analyse considérant pour chaque patient le premier événement de SSP rapporté quelle qu'en soit la source (centrale ou locale) ;
- plusieurs analyses en sous-groupes selon : les 3 critères de stratification (traitement antérieur par ASS (oui *et* non), origine de la tumeur (strate A *et* B), statut de performance SP ECOG (0 *et* 1), le genre, l'âge, l'origine ethnique, le grade de la tumeur, et le taux de biomarqueurs (chromogranine A, CgA et émolase neurone spécifique, ENS) à l'inclusion.

Critère secondaire de jugement hiérarchisé : survie globale (SG), définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Autres critères secondaires de jugement :

- pourcentage de réponse globale (TRG), défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète (RC) ou partielle (RP)
- pourcentage de contrôle de la maladie (TCM), défini comme la proportion de patients présentant une RC, RP ou une maladie stable (MS) ;
- qualité de vie rapportée par les patients selon le questionnaire FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*). Le questionnaire était administré aux patients toutes les 8 semaines pendant les 12 premiers mois de l'étude, puis toutes les 12 semaines jusqu'à l'arrêt du traitement ;

- délai avant la diminution définitive de un niveau du score de performance ECOG comparativement au score du patient à l'inclusion. Le score de performance ECOG était évalué toutes les 4 semaines. La diminution était considérée définitive si aucune amélioration n'était observée à l'évaluation suivante. Les patients ne présentant pas de diminution définitive de leur score à la date de *cut-off* ou avant la prise d'un nouveau traitement anticancéreux étaient censurés à la date de leur dernière évaluation ;
- analyse des changements de taux de biomarqueurs par rapport à l'inclusion.

#### Taille de l'échantillon

Le calcul a été réalisé sur la base des hypothèses suivantes :

- médiane de SSP de 5 mois pour le groupe placebo ;
- médiane de SSP de 13,5 mois pour le groupe évérolimus (soit une amélioration de +8,5 mois, Hazard Ratio : HR = 0,59) ;
- taux de sortie d'étude de 15%.

L'analyse de la SSP devant avoir lieu après la survenue de 176 événements, avec une puissance statistique de 91,3%, 285 patients étaient nécessaires (190 dans le groupe évérolimus et 95 patients dans le groupe placebo selon la randomisation 2 :1).

#### Méthode statistique

La distribution de la SSP (critère de jugement principal) dans chaque groupe a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant un test bilatéral de log-rank stratifié<sup>4</sup> avec un niveau de significativité unilatéral de 2,5%. Le HR et son intervalle de confiance à 95% ont été calculés à partir d'un modèle de Cox stratifié (avec pour unique covariable le traitement).

La distribution de la SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans chaque groupe a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant un test bilatéral de log-rank stratifié<sup>4</sup> avec un niveau de significativité unilatéral cumulé de 2,5%. Le HR et son IC<sub>95%</sub> ont été calculés à partir d'un modèle de Cox stratifié (avec pour unique covariable le traitement).

#### Analyses statistiques

- l'analyse de la SSP (critère de jugement principal) devait avoir lieu après la survenue de 176 événements, environ 6 mois après la randomisation du dernier patient (soit 25 mois après la randomisation du premier patient) ; aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour l'analyse de la SSP.
- l'analyse finale de la SG devait avoir lieu après la survenue de 191 décès. Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole :
  - o la première analyse intermédiaire à la date de l'analyse principale de la SSP (nombre attendu de décès = 55),
  - o la seconde analyse intermédiaire après la survenue de 50% des décès attendus pour l'analyse finale de SG (soit environ 95 décès).

Pour contrôler l'inflation du risque alpha, l'analyse de la SG a été réalisée en suivant une séquence hiérarchique : la SG était évaluée uniquement si l'analyse de la SSP était statistiquement significative.

- En cas de non significativité de la première analyse intermédiaire de la SG, la seconde analyse intermédiaire de la SG était réalisée.
  - o Dans le cas où cette seconde analyse intermédiaire de la SG était statistiquement significative, l'analyse finale de la SG n'était pas réalisée.
  - o Dans le cas contraire, l'analyse finale de la SG était réalisée.
- En cas de significativité statistique de la première analyse intermédiaire de la SG, la seconde analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SG n'étaient pas réalisées.

Pour chaque analyse, le p à atteindre pour montrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes était défini à posteriori en fonction du nombre de décès survenu au

<sup>4</sup> Selon les critères de stratification choisis pour la randomisation des patients.

moment de l'analyse. Pour la première et la seconde analyses intermédiaires de la SG, les p de significativité étaient respectivement de 0,000213 et 0,00198.

## Résultats :

L'étude RADIANT-4 a débuté le 3 avril 2012 (date de la première visite du premier patient) et est toujours en cours.

Parmi 389 patients sélectionnés, 302 patients ont été randomisés : 205 dans le groupe évérolimus et 97 dans le groupe placebo.

L'âge médian des patients était de 63 ans. Les patients présentaient des TNE majoritairement d'origine pulmonaire (29,8%) ou iléales (23,5%), de grade 1 (64,2%). La majorité des patients présentait des métastases hépatiques (79,1%) ou localisées au niveau des ganglions lymphatiques (43,0%).

Avant l'étude, 59,0% des patients du groupe évérolimus et 72,2% du groupe placebo avaient déjà été traités par chirurgie. Environ la moitié des patients de chaque groupe avaient reçu un traitement antérieur par un analogue de la somatostatine.

**Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion**

	Évérolimus N = 205	Placebo N = 97	Total N = 302
<b>Caractéristiques démographiques</b>			
<b>Age</b>			
Médiane, années	65	60	63
Min – max, années	22 - 86	24 - 83	22 - 86
< 65 ans, n (%)	100 (48,8)	59 (60,8)	159 (52,6)
≥ 65 ans, n (%)	105 (51,2)	38 (39,2)	143 (47,4)
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	89 (43,4)	53 (54,6)	142 (47,0)
Femme	116 (56,6)	44 (45,4)	160 (53,0)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>			
Caucasienne	162 (79,0)	68 (70,1)	230 (76,2)
Asiatique	32 (15,6)	18 (18,6)	50 (16,6)
Afro-américaine	6 (2,9)	9 (9,3)	15 (5,0)
Autre	5 (2,4)	2 (2,1)	7 (2,3)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>			
<b>Score de performance PS ECOG, n (%)</b>			
0	149 (72,7)	73 (75,3)	222 (73,5)
1	55 (26,8)	24 (24,7)	79 (26,2)
2	1 (0,5)	0	1 (0,3)
<b>Origine de la TNE, n (%)</b>			
Poumon	63 (30,7)	27 (27,8)	90 (29,8)
Iléum	47 (22,9)	24 (24,7)	71 (23,5)
Rectum	25 (12,2)	15 (15,5)	40 (13,2)
Inconnue	23 (11,2)	13 (13,4)	36 (11,9)
Jéjunum	16 (7,8)	6 (6,2)	22 (7,3)
Estomac	7 (3,4)	4 (4,1)	11 (3,6)
Duodénum	8 (3,9)	2 (2,1)	10 (3,3)
Colon	5 (2,4)	3 (3,1)	8 (2,6)
Autre	6 (2,9)	2 (2,1)	8 (2,6)
Caecum	4 (2,0)	1 (1,0)	5 (1,7)
Appendice	1 (0,5)	0	1 (0,3)

<b>Grade de la TNE, n (%)</b>			
1	129 (62,9)	65 (67,0)	194 (64,2)
2	75 (36,6)	32 (33,0)	107 (35,4)
Inconnu	1 (0,5)	0	1 (0,3)
<b>Sites de métastases les plus fréquents, n (%)</b>			
Foie	163 (79,5)	76 (78,4)	239 (79,1)
Ganglions, système lymphatique	85 (41,5)	45 (46,4)	130 (43,0)
Poumon	45 (22,0)	20 (20,6)	65 (21,5)
Os	42 (20,5)	15 (15,5)	57 (18,9)
<b>Traitements antérieurs</b>			
<b>Nombre (%) de patients précédemment traités par :</b>			
Chirurgie	121 (59,0)	70 (72,2)	191 (63,2)
Analogue de la somatostatine	109 (53,2)	54 (55,7)	163 (54,0)
Chimiothérapie	54 (26,3)	23 (23,7)	77 (25,5)
Radiothérapie	44 (21,5)	19 (19,6)	63 (20,9)
Traitement locorégional	23 (11,2)	10 (10,3)	33 (10,9)

### ► Résultats du critère de jugement principal : survie sans progression (SSP)

Lors de l'analyse principale (28 novembre 2014), la médiane de survie sans progression, évaluée par le comité centralisé, a été de 11 mois IC<sub>95%</sub> [9,2 - 13,3] dans le groupe évérolimus et de 3,9 mois IC<sub>95%</sub> [3,6 - 7,4] dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 7,1 mois en faveur de l'évérolimus (HR = 0,48 IC<sub>95%</sub> [0,35 - 0,67] ; p<0,001).

La médiane de survie sans progression, évaluée par les investigateurs, a été de 14 mois IC<sub>95%</sub> [11,2 - 17,7] dans le groupe évérolimus et de 5,5 mois IC<sub>95%</sub> [3,7 - 7,4] dans le groupe placebo (HR = 0,39 IC<sub>95%</sub> [0,28 - 0,54] ; p<0,001).

**Tableau 3 : analyse de la survie sans progression évaluée au niveau central**

	<b>Évérolimus N = 205</b>	<b>Placebo N = 97</b>
<b>Nombre d'événements SSP, n (%)</b>		
<b>Total</b>	<b>113 (55,1)</b>	<b>65 (67,0)</b>
dont progression	104 (50,7)	60 (61,9)
dont décès	9 (4,4)	5 (5,2)
<b>Hazard ratio</b>	<b>0,48</b>	
IC <sub>95%</sub> , p	[0,35 ; 0,67], < 0,001	
<b>Médiane de SSP, mois</b>	<b>11,01</b>	<b>3,91</b>
IC <sub>95%</sub>	[9,23 ; 13,31]	[3,58 ; 7,43]

Figure 1 : courbes de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée au niveau central

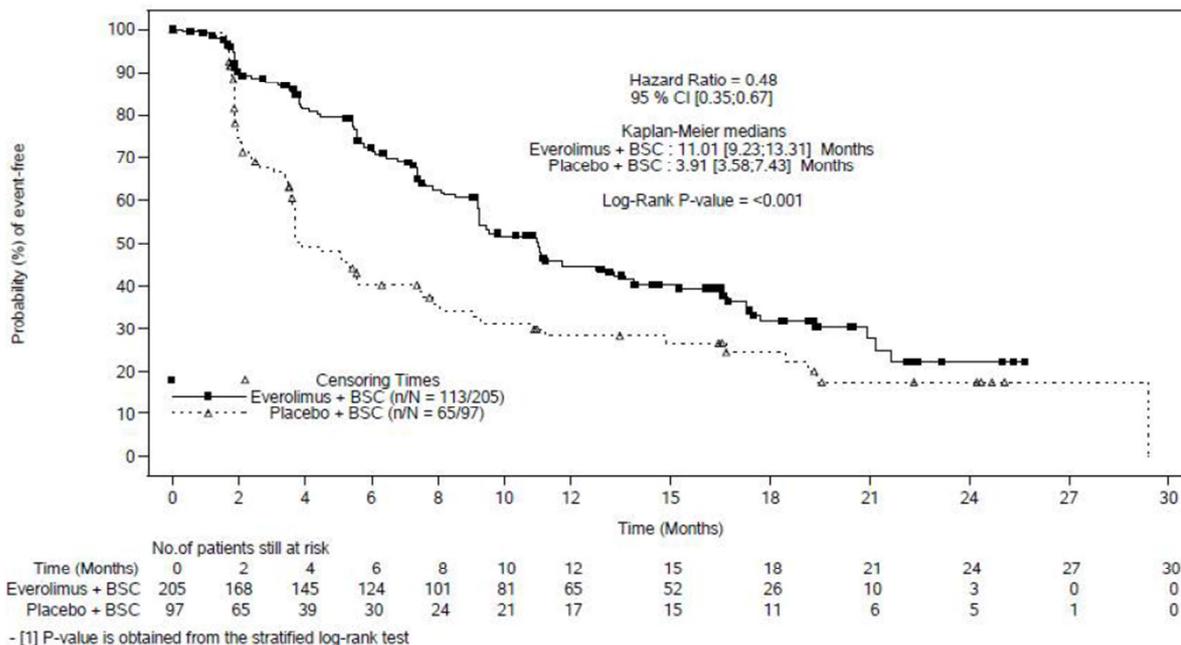
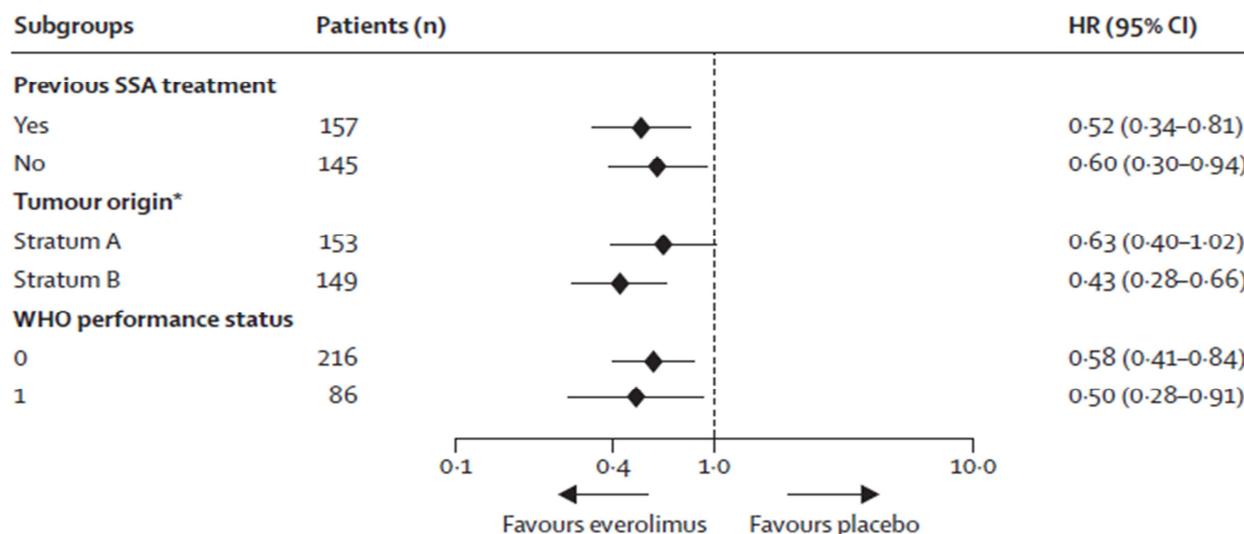


Figure 2 : analyses en sous-groupes selon les 3 critères de stratification, puis selon les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population FAS – cut-off du 28 novembre 2014)



Strate A (considéré de meilleur pronostic) : TNE ayant pour origine primitive l'appendice, le caecum, le jéjunum, l'iléum ou le duodénum.

Strate B : TNE ayant pour origine primitive le poumon, l'estomac, le rectum, le côlon ou d'origine inconnue.

ULN : Upper Limit of Normal.

Plusieurs analyses en sous-groupes exploratoires complémentaires, prédéfinies dans le plan d'analyse statistique ont été réalisées.

La première analyse concerne des sous-groupes selon l'origine primitive de la tumeur : pulmonaire/gastro-intestinale/inconnue. Cette analyse a suggéré une amélioration de la SSP en faveur d'évérolimus quelle que soit l'origine tumorale pulmonaire ou gastro-intestinale :

- origine pulmonaire (90 patients) : HR = 0,50 ; IC 95% [0,28 ; 0,88] ;
- origine gastro-intestinale (175 patients) : HR = 0,56 ; IC 95% [0,37 ; 0,84] ;
- d'origine inconnue (36 patients) : HR = 0,60 ; IC 95% [0,24 ; 1,51].

D'autres analyses en sous-groupes ont également été conduites, à visée exploratoire, selon le performance status, la chimiothérapie antérieure, le grade histologique de la tumeur, l'envahissement hépatique, et selon l'origine primitive précise de la TNE. Elles ont suggéré un effet du traitement dans tous ces sous-groupes à l'exception du sous-groupe de patients chez lesquels le site tumoral primitif était l'iléon (Iléon : HR = 1,22 [IC à 95 % : 0,56 à 2,65] ; Hors iléon : HR = 0,34 [IC à 95 % : 0,22 à 0,54] ; Poumon : HR = 0,43 [IC à 95 % : 0,24 à 0,79]).

Suite à ce résultat, une revue de potentielles différences entre les sous-groupes « iléon » et « non-iléon » et à l'intérieur du sous-groupe de l'iléon entre les groupes évérolimus et placebo a été menée. Les résultats obtenus suggèrent un meilleur pronostic chez les patients inclus dans le sous-groupe « iléon » ce qui était déjà rapporté dans les données de la littérature reconnaissant l'atteinte jejuno-iléale comme étant de meilleur pronostic.

A noter que le RCP dans la partie 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi précise « chez les patients atteints de tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non fonctionnelles et présentant des facteurs de bon pronostic au diagnostic, (par exemple site tumoral primitif localisé à l'iléon et des valeurs normales de la chromogranine A ou absence d'atteinte osseuse) une évaluation individuelle du rapport bénéfice risque doit être réalisée avant de débiter le traitement par Afinitor ».

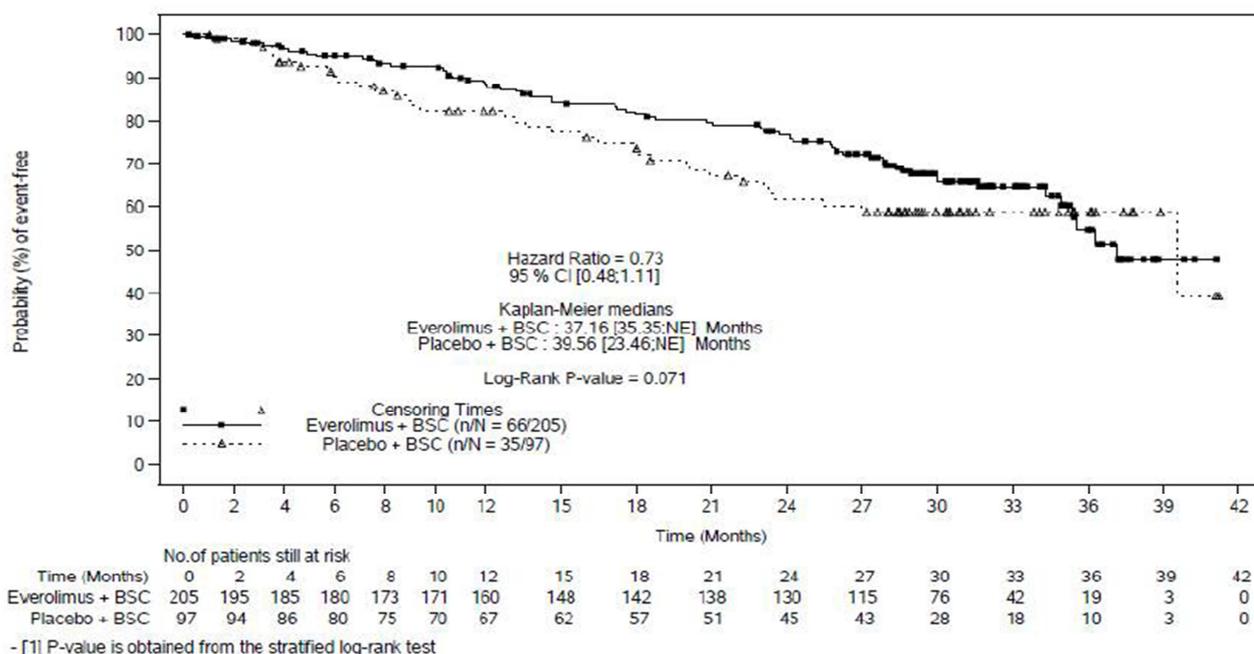
### ► Résultats des critères de jugement secondaires

#### - Survie globale

L'analyse principale de la SSP ayant démontré une différence en faveur du groupe évérolimus, l'analyse de la SG a été réalisée conformément à la séquence hiérarchique prévue au protocole.

La première analyse intermédiaire de la survie globale (28 novembre 2014) ainsi que la deuxième (au 30 novembre 2015) n'ont pas démontré de différence entre les deux groupes évérolimus et placebo (HR pour la seconde analyse de 0,73 ; IC 95% : [0,48 ; 1,11]).

**Figure 3 : courbes de Kaplan-Meier pour la seconde analyse intermédiaire de la SG (cut-off du 30 novembre 2015)**



#### - Pourcentage de réponse globale et de contrôle de la maladie

La proportion de patients ayant une réponse globale (RC ou RP) a été de 2% dans le groupe évérolimus versus 1% dans le groupe placebo.

Le pourcentage de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou maladie stable) a été de 82,4% dans le groupe évérolimus versus 64,9% dans le groupe placebo.

**Tableau 4 : analyse de la meilleure réponse globale**

	Évérolimus N = 205	Placebo N = 97
<b>Meilleure réponse globale, n (%)</b>		
Réponse complète (RC)	0	0
Réponse partielle (RP)	4 (2,0)	1 (1,0)
Maladie stable (MS)	165 (80,5)	62 (63,9)
Progression de la maladie (PM)	19 (9,3)	26 (26,8)
Inconnue	17 (8,3)	8 (8,2)
<b>TRG (RC ou RP)</b>	<b>4 (2,0)</b>	<b>1 (1,0)</b>
IC <sub>95%</sub>	[0,5 ; 4,9]	[0,0 ; 5,6]
<b>TCM (RC, RP ou MS)</b>	<b>169 (82,4)</b>	<b>63 (64,9)</b>
IC <sub>95%</sub>	[76,5 ; 87,4]	[54,6 ; 74,4]

## 08.2 Qualité de vie

Aucune différence n'a été montrée entre les 2 groupes en termes de délai avant diminution (de 7 points) du score FACT-G total (HR = 0,81 IC<sub>95%</sub> [0,55 ; 1,21]).

Aucune différence entre les 2 groupes n'a été observée pour le délai avant diminution définitive du score de performance ECOG (HR = 1,02 IC<sub>95%</sub> [0,63 ; 1,64]).

## 08.3 Tolérance

Les données de tolérance présentées ci-après sont celles recueillies jusqu'au à la date du 28 novembre 2014 (analyse principale de la SSP) et portent sur 300 patients : 202 patients dans le groupe évérolimus et 98 patients dans le groupe placebo (sur les 302 patients randomisés, 2 patients du groupe évérolimus n'ont pas été traités pour cause de retrait du consentement et de déviation du protocole, et 1 patient du groupe évérolimus a reçu le traitement placebo).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 29,2% (59/202) des patients du groupe évérolimus et 7,1% (7/98) des patients du groupe placebo. Dans le groupe évérolimus, les EI ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du traitement ont été des troubles gastro-intestinaux (18 patients, [8,9%]) dont : stomatite (6 patients [3,0%]), diarrhée (3 patients [1,5%]), douleurs abdominales (2 patients [1,0%]). Les EI ayant conduit le plus fréquemment à une interruption ou un ajustement de dose étaient également les troubles gastro-intestinaux (61 patients [30,2%]).

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 42,1% (85/202) dans le groupe évérolimus (dont 20,8% reliés au traitement par l'investigateur) et de 19,4% (19/98) dans le groupe placebo (dont 6,1%). Les événements indésirables graves reliés au traitement rapportés chez plus de 2% des patients du groupe évérolimus ont été : pyrexie (4,0%), diarrhée (3,0%), pneumonie (2,5%) et anémie (2,5%).

**Tableau 5 : résumé des événements indésirables**

Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un :	Évérolimus N = 202	Placebo N = 98
EI	200 (99,0)	87 (88,8)
<i>dont reliés au traitement</i>	193 (95,5)	67 (68,4)
EI de grades 3 ou 4	140 (69,3)	28 (28,6)
<i>dont reliés au traitement</i>	106 (52,5)	13 (13,3)
EI grave (EIG)	85 (42,1)	19 (19,4)
<i>dont reliés au traitement</i>	42 (20,8)	6 (6,1)
EI nécessitant une réduction de dose ou interruption de traitement	142 (70,3)	19 (19,4)
<i>dont reliés au traitement</i>	124 (61,4)	12 (12,2)
EI menant à l'arrêt du traitement	59 (29,2)	7 (7,1)
<i>dont reliés au traitement</i>	41 (20,3)	4 (4,1)
Décès	41 (20,3)	28 (28,6)
<i>dont décès sous traitement*</i>	7 (3,5)	3 (3,1)

\* Décès survenus sous traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement.

Les EI reliés au traitement les plus fréquemment rapportés (chez plus de 20% des patients) ont été (évérolimus versus placebo) : stomatites (55% vs 17,4%), diarrhée (31,2% vs 16,3%), fatigue (30,7% vs 24,5%), rash (27,2% vs 8,2%) et œdèmes périphériques (25,7% vs 4,1%).

Les événements de grade 3 ont concerné 56,9% des patients du groupe évérolimus et 21,4% du groupe placebo. Les plus fréquemment rapportés dans le groupe évérolimus ont été la diarrhée (7,9%) et les stomatites (7,4%). Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement de grade 4 a été de 12,4% dans le groupe évérolimus et de 7,1% dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude, 7 (3,5%) patients du groupe évérolimus et 3 (3,1%) du groupe placebo sont décédés alors qu'ils recevaient le traitement ou dans les 30 jours qui ont suivi l'arrêt du traitement. Deux des sept décès du groupe évérolimus (par insuffisance respiratoire, choc septique) et un des trois décès du groupe placebo (par dyspnée) sont dus à un EI que l'investigateur a relié au traitement.

Les EI d'intérêt particulier ont été une stomatite (63,4% vs 22,4%), une infection (58,4% vs 28,6%), des rashes et événements dermatologiques (38,1% vs 12,2%), des hémorragies (25,7% vs 10,2%), une hyperglycémie/diabète de type II (16,3% vs 3,1%) et une pneumopathie inflammatoire non infectieuse (15,8% vs 2,0%).

#### 1.1.1.1 Données de pharmacovigilance issues du PSUR

Depuis sa mise sur le marché aux Etats-Unis le 30 mars 2009, le profil de tolérance d'AFINITOR® est régulièrement évalué. Les observations enregistrées dans la base de données internationale de pharmacovigilance sont analysées dans les rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR). Les données de tolérance présentées ci-dessous proviennent des PSUR 9 et 10 d'AFINITOR, qui évaluent la tolérance d'AFINITOR dans ses indications en oncologie. Ils couvrent les périodes de référence du 1<sup>er</sup> avril 2014 au 31 mars 2015 et du 1<sup>er</sup> avril 2015 au 31 mars 2016.

#### 1.1.1.2 Exposition

L'estimation du nombre de patients exposés, basée sur les quantités d'AFINITOR vendues jusqu'au 31 mars 2016, est de 106 497 patient-années.

Par ailleurs, l'exposition cumulée à AFINITOR au cours d'essais cliniques interventionnels sponsorisés par Novartis est estimée à 15 689 patients-années.

#### 1.1.1.3 Données de tolérance issues des études cliniques

Les EIG les plus fréquemment déclarés au cours des essais cliniques (données cumulées, quelle que soit la relation de causalité avec AFINITOR) appartenaient en majorité à cinq SOC :

- « troubles généraux et anomalies au site d'administration », principalement : pyrexie, asthénie, fatigue, dégradation de l'état général ;

- « *affections gastro-intestinales* », principalement : douleurs abdominales, vomissements et nausées, diarrhée ;
- « *affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* », principalement : dyspnée, épanchement pleural, toux, pneumopathie inflammatoire ;
- « *tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)* », principalement : progression de la maladie ;
- « *infections et infestations* », principalement : pneumonie.

#### 1.1.1.4 Données de la tolérance issues de la notification spontanée jusqu'au 31 mars 2016

Depuis le début de la commercialisation d' Afinitor, 58 570 EI ont été rapportés parmi lesquels 44 583 correspondent à des notifications spontanées ou proviennent de la littérature (dont 19 446 EIG) et 13 987 sont des EIG proviennent d'études observationnelles ou de registres.

Les deux-tiers des EI rapportés appartenaient à cinq SOC : « *troubles généraux et anomalies au site d'administration* », « *affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* », « *affections gastro-intestinales* », « *tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)* » et « *investigations* ».

Aucun nouveau signal n'a été identifié au cours des périodes de référence des PSUR 9 et 10.

## 08.4 Résumé & discussion

A l'appui de la demande d'inscription de AFINITOR dans les tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire, le laboratoire a déposé une étude (RADIANT-4) de phase III, randomisée en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance d'évérolimus versus placebo chez des patients adultes ayant des TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (grade 1 ou grade 2), non fonctionnelles, en progression.

Parmi 389 patients sélectionnés, 302 patients ont été randomisés : 205 dans le groupe évérolimus et 97 dans le groupe placebo.

L'âge médian des patients était de 63 ans. Les patients présentaient des TNE majoritairement d'origine pulmonaire (29,8%) ou iléale (23,5%), bien différenciés (64,2% de grade 1). La majorité des patients présentait des métastases hépatiques (79,1%) ou localisées au niveau des ganglions lymphatiques (43,0%). Les TNE d'origine pancréatique n'ont pas été incluses dans l'étude.

Avant l'étude, 59,0% des patients du groupe évérolimus et 72,2% du groupe placebo avaient déjà été traités par chirurgie. Environ la moitié des patients de chaque groupe avaient reçu un traitement antérieur par un analogue de la somatostatine.

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) évaluée par le comité centralisé, a été de 11 mois dans le groupe évérolimus versus 3,9 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 7,1 mois en faveur de l'évérolimus (HR = 0,48 IC95% [0,35 - 0,67] ; p<0,001).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (HR pour la seconde analyse intermédiaire de 0,73 ; IC 95% : [0,48 ; 1,11]).

La proportion de patients ayant une réponse globale (RC ou RP) a été de 2% dans le groupe évérolimus versus 1% dans le groupe placebo.

Aucune différence du délai de détérioration définitive de l'indice de performance de l'OMS ( $\geq 1$  point) ou du délai de détérioration définitive de la qualité de vie (score FACT-G total  $\geq 7$  points) n'a été observée entre les deux groupes.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 29,2% des patients du groupe évérolimus et 7,1% des patients du groupe placebo. Les événements de grade 3 ont concerné 56,9% des patients du groupe évérolimus et 21,4% du groupe placebo. Les plus fréquemment rapportés dans le groupe évérolimus ont été la diarrhée (7,9%) et les stomatites (7,4%).

On ne dispose pas de donnée de comparaison versus la chimio-embolisation ou la radiothérapie interne vectorisée pouvant être proposées en première ligne des TNE digestives non pancréatiques non fonctionnelles et rapidement progressives.

## 08.5 Programme d'études

Dans le cadre des mesures post-autorisation le titulaire de l'AMM doit mettre en place, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description des mesures intégrées à l'AMM	Date
Une étude à trois bras, randomisée, évaluant l'association évérolimus avec exémestane <i>versus</i> évérolimus seul <i>versus</i> capécitabine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, avec récepteurs aux œstrogènes positifs, après une récurrence ou une progression de la maladie après traitement par létrozole ou anastrozole, selon un protocole approuvé par le CHMP.	Rapport final d'étude clinique 3T 2017

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 09.1 TNE d'origine pulmonaire

Dans le cadre de TNE d'origine pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), la mise en route d'un traitement antitumoral ne se discutera qu'en cas de maladie documentée progressive. Les recommandations françaises de Rhône Alpes 2015 préconisent :

- un traitement par AFINITOR (évérolimus) dès la première ligne lorsque ces tumeurs sont rapidement progressives.
- un traitement par analogue de somatostatine lorsque ces tumeurs sont lentement progressives et à la progression AFINITOR.

### 09.2 TNE d'origine gastro-intestinale

On entend par TNE d'origine gastro-intestinale les TNE ayant pour origine : l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon, le cœcum, l'appendice, le colon et le rectum.

En France, les recommandations de 2016 du TNCD, sous l'égide notamment de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), distinguent les TNE gastro-intestinales non résécables ou métastatiques, bien différenciées selon l'origine de la tumeur :

Pour le traitement dès la première ligne des TNE digestives non pancréatiques non fonctionnelles :

- rapidement progressives au choix :
  - o une embolisation ou chimioembolisation dans un centre spécialisé, sauf en présence de métastases extra-hépatiques où un traitement systémique est préférable ; (hors AMM)
  - o un traitement par AFINITOR (évérolimus).
  - o une radiothérapie interne vectorisée. (spécialité LUTATHERA 370MBq/ml en ATU de cohorte)
- lentement progressives :
  - o les analogues de la somatostatine, si l'envahissement hépatique < 25-50% et lorsque Ki67 < 2% et à la progression AFINITOR.

Faute de donnée versus la chimioembolisation ou la radiothérapie interne vectorisée, la place d'AFINITOR reste à préciser dans le contexte où ces traitements sont proposés.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les tumeurs neuroendocrines sont des affections graves qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses dans les TNE digestives non pancréatiques (cf. chapitre 6). Pour les TNE d'origine pulmonaire, aucun médicament ne dispose d'une AMM.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention lorsque ces tumeurs sont rapidement progressives ou de seconde intention lorsque ces tumeurs sont lentement progressives et notamment après échec d'un analogue de somatostatine.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des tumeurs neuroendocrines d'origine digestive ou pulmonaire,
  - de leur faible incidence estimée à moins de 5/100 000/an,
  - du besoin médical de disposer de médicaments démontrant leur supériorité sur les thérapies conventionnelles en termes de survie globale et de qualité de vie chez ces patients,
  - de l'absence de réponse à ce besoin médical identifié (absence d'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie),
  - et de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour AFINITOR dans la prise en charge actuelle de ces tumeurs.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR est important dans l'indication « tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte ».**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte à la fois :

- un gain sur la survie sans progression versus le placebo sans bénéfice démontré en survie globale ou en qualité de vie
- le profil de tolérance avec un arrêt de traitement pour événement indésirable constaté chez près d'un tiers des patients,
- l'absence de donnée versus les alternatives thérapeutiques recommandées dans certaines situations cliniques de TNE d'origine gastro-intestinale (Cf. chapitre 6),

la Commission considère que AFINITOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge actuelle des tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte.

### 010.3 Population cible

La population cible d'AFINITOR selon le libellé de l'AMM est représentée par les patients adultes atteints de TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression.

Aux Etats-Unis, des données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) ont permis d'estimer la prévalence des TNE 35/100 000<sup>5</sup> (soit appliqué à la population française de 23 319 cas). En France, l'incidence annuelle des TNE est d'environ 5,25/100 000 dont environ 70% sont digestives et 30% correspondent à TNE pulmonaires carcinoïdes<sup>6,7</sup>. Les TNE d'origine gastro-intestinale représentent 80% des TNE digestives<sup>8</sup>. En appliquant ces taux à la population française<sup>9</sup>, on obtient une incidence annuelle des TNE d'environ 3 497 cas/an dont :

- 1 958 cas/an de TNE gastro-intestinale ;
- 1 049 cas/an de TNE pulmonaires carcinoïdes.

Parmi les TNE gastro-intestinales, environ 43% sont métastatiques ou non résécables<sup>1</sup>, 85% sont bien différenciées<sup>10</sup> et 80% sont non fonctionnelles. Ainsi, parmi les TNE d'origine gastro-intestinale, 29% sont des tumeurs non résécables ou métastatiques, bien différenciées et non fonctionnelles ; représentant 573 cas/an.

Les TNE pulmonaires carcinoïdes sont des tumeurs bien différenciées et en majorité non fonctionnelles (98%)<sup>11</sup> ; 90% sont typiques (CT) et 10% sont atypiques (CA)<sup>12, 13</sup> au stade initial de la maladie. La proportion de tumeurs non résécables ou métastatiques diffèrent entre les CT et les CA (respectivement 15% et 50%). Ainsi, les TNE pulmonaires carcinoïdes sont non résécables ou métastatiques dans environ 19% des cas. Au total, 18% des TNE pulmonaires carcinoïdes sont non résécables ou métastatiques et non fonctionnelles ; représentant 190 cas/an.

Il n'existe aucune donnée disponible sur la part de patients atteints de TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire avec progression de la maladie. Toutefois, la maladie progresse dans la majorité des cas.

**Ainsi, le nombre de TNE d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression peut-être estimé au maximum à 760 cas/an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire non résécables ou métastatiques, bien différenciées (Grade 1 ou Grade 2), non fonctionnelles, en progression chez l'adulte » et à la posologie de l'AMM.**

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

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

<sup>5</sup> C Lepage et al. Endocrine Tumours: Epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours. Eur J Endocrinol. 2013 ;168(4):R77-83.

<sup>6</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence de SOMATULINE LP 120 mg du 6 avril 2016.

<sup>7</sup> Gustaffon BI et al. Bronchopulmonary Neuroendocrine Tumors. Cancer 2001;113(1):5-21

<sup>8</sup> Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2012;95:157-76.

<sup>9</sup> Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques – Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2016. Disponible en ligne : [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref\\_id=bilan-demo&reg\\_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop\\_age2b.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&reg_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm).

<sup>10</sup> Scoazec JY et al. Well-differentiated grade 3 digestive neuroendocrine tumors: Myth or reality? The PRONET study group. Journal of Clinical Oncology, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts 2012;30, No 15\_suppl: 4129.

<sup>11</sup> Walter T, Scoazec JY, Lepage C. \_Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hepato Gastro 2013 ; 20 : 160-6.

<sup>12</sup> Bouledrak K, et al. Les carcinoïdes bronchiques métastatiques. Rev Pneumol Clin 2016;72:41-8.

<sup>13</sup> Caplin ME et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. Ann Oncol 2015;26: 1604-20