

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
10 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 26 juin 2019***évérolimus****AFINITOR 2,5 mg, comprimé**

Boîte de 30 (CIP : 34009 267 884 1 4)

**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

Code ATC	<b>L01XE10 (inhibiteur de protéine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase »</b>

***Avis favorable au maintien de la prise en charge  
dans l'indication concernée***

SMR	Reste <u>modéré</u> .
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les données issues de l'étude de phase III randomisée en double aveugle, BOLERO-2, déjà évaluées ayant démontré un allongement de la survie sans progression (gain absolu de 4,6 mois), avec l'ajout de AFINITOR (évérolimus) à l'exemestane par rapport à l'exemestane seul, mais pas d'allongement de la survie globale</li> <li>- les nouvelles données d'efficacité de l'étude de phase II en ouvert, BOLERO-6, montrant l'absence de supériorité de AFINITOR (évérolimus) associé à l'exemestane par rapport à la capécitabine,</li> <li>- le surcroît de toxicité marquée notamment par des arrêts de traitement pour événements indésirables chez près d'une patiente sur 3 dans l'étude BOLERO-2, et près d'une sur 5 dans l'étude BOLERO-6, avec l'association,</li> <li>- l'intégration dans l'arsenal thérapeutique des inhibiteurs de CDK 4/6 en association, sans donnée de comparaison directe disponible,</li> </ul> <p>la Commission considère que AFINITOR (évérolimus) en association à l'exemestane n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux comparateurs étudiés (exemestane ou capécitabine) chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein avancé RH+/HER2-, dès récurrence ou progression de la maladie, précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique.</p>
ISP	AFINITOR (évérolimus) en association à l'exemestane n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'association AFINITOR (évérolimus) + exemestane, administrée par voie orale, reste une option dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant l'indication d'une chimiothérapie cytotoxique (par voie intraveineuse) qui 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).</p> <p>En l'absence de donnée comparative à l'association d'un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib ; KISQALI ou ribociclib) au fulvestrant, la place de AFINITOR (évérolimus) + exemestane parmi ces options reste à déterminer. Néanmoins, si une association à une hormonothérapie est envisagée, la prise en compte notamment du profil de tolérance peut orienter le choix (avec des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'une patiente sur trois dans l'étude pivot évaluant AFINITOR (évérolimus) en association à l'exemestane et de l'ordre 3,8%<sup>1</sup> à 17,2%<sup>2</sup> selon l'inhibiteur de CDK 4/6 associé au fulvestrant).</p>

## 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 RH+/HER2- chez les femmes ménopausées en récurrence ou progression après inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (objet du présent avis)
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	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 évérolimus

## 02 CONTEXTE

Depuis juillet 2012, AFINITOR (évérolimus), un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* - cible de la rapamycine chez les mammifères), dispose d'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 récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

Dans son avis du 3 avril 2013, la Commission de la transparence avait demandé à être destinataire des résultats de l'étude BOLERO-6 demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM. Cette demande avait été réitérée lors de la précédente réévaluation d'AFINITOR (avis du 1<sup>er</sup> avril 2015).

Sur la base des nouvelles données disponibles issues de cette étude et dans le contexte où de nouveaux médicaments (IBRANCE/palbociclib, VERZENIOS/abémaciclib et plus récemment KISQALI/ribociclib en association au fulvestrant) ont récemment intégré l'arsenal thérapeutique du cancer du sein avancé RH+/HER2+, la Commission a souhaité réévaluer l'association de AFINITOR (évérolimus) à l'exémestane.

Pour rappel, les principales conclusions de la Commission (se reporter aux avis de la Commission pour consulter l'ensemble des conclusions) concernant les inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6 dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et aux mêmes lignes de traitement que l'association AFINITOR (évérolimus) à l'exémestane, sont les suivantes :

- IBRANCE<sup>1</sup>, le palbociclib (AMM du 09/11/2016) :
  - o en association au fulvestrant chez la femme ménopausée prétraitée par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) : SMR important et ASMR V par rapport au fulvestrant seul ;
- KISQALI<sup>2</sup>, ribociclib

<sup>1</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à IBRANCE en date du 3 mai 2017 et du 20 mars 2019

- en association au fulvestrant (extensions d'AMM du 17/12/2018) : SMR important et ASMR V par rapport au fulvestrant seul chez la femme ménopausée ;
- VERZENIOS<sup>3</sup> (abemaciclib) (AMM du 27/09/2018)
  - en association au fulvestrant en première ligne métastatique en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante, ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie : SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

## 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.

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

---

« 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).

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à KISQALI en date du 10 juillet 2019

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à VERZENIOS en date du 12 décembre 2018

Tableau : 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 ≤ 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, ≥ 50x10 <sup>9</sup> /l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 (≥ 75x10 <sup>9</sup> /l). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 3 & 4 (< 50x10 <sup>9</sup> /l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 1 (≥ 75x10 <sup>9</sup> /l). Ré-introduire le traitement à 5 mg par jour.
Neutropénie	Grade 2 (≥ 1x10 <sup>9</sup> /l)	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.
	Grade 3 (< 1, ≥ 0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 (≥ 1x10 <sup>9</sup> /l). Ré-introduire le traitement à la même dose.
	Grade 4 (< 0,5x10 <sup>9</sup> /l)	Interrompre temporairement le traitement jusqu'à rétablissement à un Grade ≤ 2 (≥ 1x10 <sup>9</sup> /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 (≥ 1,25x10 <sup>9</sup> /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 (≥ 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 MEDICAL

---

Avec une incidence estimée à 58 459 nouveaux cas par an en 2018, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2 %) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer<sup>4,5</sup>.

Au stade précoce, l'hormonothérapie adjuvante de référence est représentée par le tamoxifène chez les femmes non ménopausées et par les inhibiteurs de l'aromatase : l'ARIMIDEX (anastrozole), le FEMARA (létrazole) et l'AROMASINE (exémestane) chez les femmes ménopausées. Ils sont recommandés en première intention pour une durée habituelle de 5 ans ou en traitement séquentiel avec le tamoxifène.

Au stade avancé (qui comprend le stade localement avancé et le stade métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>6</sup>. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)<sup>6,7,8</sup>.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie<sup>7,8</sup>.

En l'absence de métastase viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie. Le choix de l'hormonothérapie dépend du statut ménopausique et des hormonothérapies déjà reçues. Chez les femmes ménopausées : les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrazole) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé (chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante) sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois (rechute précoce)<sup>7,8</sup>. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; KISQALI ou ribociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib) est recommandé par les recommandations internationales ainsi que la Commission de la transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour VERZENIOS). La commission de la Transparence a néanmoins souligné que « l'ajout

---

<sup>4</sup> Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

<sup>5</sup> Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017.

<sup>6</sup> HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

<sup>7</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann of Oncol 2018; 29: 1634–57

<sup>8</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 1.2019. Mars 2019

« systématique d'inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6 au létrozole (ou à l'anastrozole pour VERZENIOS) en première ligne métastatique est questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables » par rapport au létrozole seul (et à anastrozole pour VERZENIOS).

Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose désormais d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non pré-traitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de rechute précoce de l'hormonothérapie adjuvante ou en cas de progression de la maladie au stade avancé chez les femmes ménopausées (c'est-à-dire en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie au stade avancé), les options thérapeutiques recommandées sont :

- le fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 : IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib, et désormais KISQALI ou ribociclib,
- le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie.

Dans ses avis relatifs à IBRANCE, VERZENIOS et KISQALI<sup>9</sup>, la Commission de la transparence a estimé que l'ajout systématique de ces médicaments au fulvestrant est « questionnable compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et du surcroît d'événements indésirables ».

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, dont l'efficacité a été démontrée uniquement en termes de survie sans progression en association à une hormonothérapie, et en l'absence de bénéfice en survie globale à ce jour, la médiane de survie globale dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives qui améliorent la survie globale et la qualité de vie des patientes ménopausées.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein avancé RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique :

- en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase
- ou
- en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus au stade avancé et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase.

---

<sup>9</sup> Cf. avis de transparence du 20/03/2019 pour IBRANCE, du 12/12/2018 pour VERZENIOS et du 10/07/2019 pour KISQALI

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>Inhibiteur de l'aromatase stéroïdien (IAS)</b>						
<b>AROMASINE</b> (exémestane) <i>Pfizer</i> et ses génériques	Non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	10/05/2000	Important	ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE	Oui
			11/10/2017 (RI**)	Important	Sans objet	
<b>Anti-estrogènes</b>						
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène) <i>AstraZeneca</i> et ses génériques	Non	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI**)	Important	Sans objet	Oui
<b>FASLODEX</b> (fulvestrant) <i>AstraZeneca</i>	Non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant <u>par un anti-estrogène</u> ou de progression de la maladie sous traitement <u>par anti-estrogène</u>	13/10/2004	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
			11/10/2017 (RI**)		Non applicable	
<b>Fulvestrant en association à un inhibiteur sélectif des kinases cycline-dépendantes (CDK) 4 et 6</b>						
<b>fulvestrant en association à IBRANCE</b> (palbociclib) <i>Pfizer PFE France</i>	Oui	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- : - en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	20/03/2019 (réévaluation)	<u>Important</u> chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces)	IBRANCE en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme prenant en compte : - l'analyse finale d'une étude de phase III	Oui



					<p>randomisée, double aveugle (PALOMA 3) démontrant la supériorité de l'ajout d'IBRANCE au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression (gain absolu de 5,4 mois, HR=0,422 IC<sub>95%</sub> [0,318 ; 0,560], p&lt;0,0135),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mais l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale (HR=0,814 IC<sub>95%</sub> [0,644 ; 1,029], NS),</li> <li>- l'absence de bénéfice clinique pertinent en termes de qualité de vie dans les analyses exploratoires,</li> <li>- et le surcroît de toxicité marqué par un risque important de myélosuppression.</li> </ul>	
<p><b>fulvestrant en association à VERZENIOS</b> (abemaciclib) <i>Lilly France</i></p>	Non	<p>Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association au fulvestrant [...] chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie</li> </ul>	12/12/2018 (Inscription)	<p><u>Important</u> chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie</p>	<p>VERZENIOS en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout de VERZENIOS au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur avec un gain absolu de 7,1 mois (16,4 versus 9,3 mois) en première ou deuxième ligne métastatique (environ 45% de femmes en deuxième ligne métastatique et 55% en première ligne dans le cadre d'une rechute précoce),</li> </ul>	oui

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul,</li> <li>- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patientes,</li> <li>- un surcroît de toxicité notamment les événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence d'environ 62% versus 24% avec le fulvestrant seul,</li> <li>- le profil de tolérance spécifique de VERZENIOS dans les études marqué par : une toxicité gastro-intestinale (diarrhées) ayant conduit à des adaptations posologiques (réduction de dose chez 14 à 19% des femmes) voire des interruptions de traitement, et des cas d'événements thromboemboliques veineux graves observés.</li> </ul>
<p><b>fulvestrant en association à KISQALI</b> (ribociclib) Novartis Pharma</p>	Non	<p>Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- chez les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association au fulvestrant [...]</li> </ul>	10/07/2019 (Inscription)	<p><u>important</u> chez les femmes ménopausées en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie</p>	<p>KISQALI en association au fulvestrant n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne d'hormonothérapie du cancer du sein avancé HR+/HER2- en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme chez des femmes ménopausées, prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI (ribociclib) au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression avec un gain absolu de 7,7 mois (20,5 versus 12,8 mois) dans une étude randomisée en double aveugle ayant inclus une population hétérogène de patientes ménopausées (environ 30% de patientes naïves d'hormonothérapie, 50% en première</li> </ul>

					<p>ligne et 20% en deuxième ligne),</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au fulvestrant seul,</li><li>- un surcroit de toxicité notamment des événements indésirables de grades <math>\geq 3</math> notés avec une fréquence de 78,3% versus 29,4% avec le fulvestrant seul, ainsi qu'une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquée.</li></ul>	
--	--	--	--	--	---	--

Bien que les indications AMM de la capécitabine (XELODA, laboratoire ROCHE) dans le cancer du sein ne soient pas superposables à celle d'AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane, la comparaison à la capécitabine est pertinente dans la mesure où son utilisation est fréquente comme première ligne de chimiothérapie par voie orale chez les patientes ayant progressé après hormonothérapie notamment après inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase<sup>10</sup>.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**Les médicaments cités dans le tableau ainsi que la capécitabine (hors AMM) sont les comparateurs cliniquement pertinents d'AFINITOR en association à l'exémestane.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE		
	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

<sup>10</sup> Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann of Oncol 2018; 29: 1634-57

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	03 avril 2013 : inscription
<b>Indication</b>	traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase
<b>SMR</b>	Faible
<b>ASMR</b>	« En l'état actuel du dossier, compte tenu des incertitudes sur l'intérêt de l'exémestane et de la faible quantité d'effet de l'association évérolimus/exémestane, la Commission considère que l'adjonction d'AFINITOR à l'exémestane, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise en charge habituelle du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. »
<b>Population cible</b>	La population cible incidente d'AFINITOR en association à l'exémestane serait comprise entre 1 100 et 1 330 patientes.
<b>Recommandation</b>	La Commission demande à être destinataire des résultats de l'étude BOLERO-6 demandée dans le cadre de l'octroi de l'AMM.

<b>Date de l'avis</b>	18 décembre 2013 : réévaluation de la population cible
<b>Indication</b>	Idem
<b>Population cible</b>	La population cible d'AFINITOR en association à l'exémestane correspond à deux populations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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 ;</li> <li>- 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.</li> </ul>

<b>Date de l'avis</b>	1 <sup>er</sup> avril 2015 : réévaluation à la demande du laboratoire
<b>Indication</b>	Idem
<b>SMR</b>	Modéré
<b>ASMR</b>	« 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. »
<b>Recommandation</b>	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.

<b>Date de l'avis</b>	6 janvier 2016 : renouvellement d'inscription
<b>Indication</b>	idem
<b>SMR</b>	Modéré
<b>ASMR</b>	Sans objet
<b>Recommandation</b>	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)

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de l'étude BOLERO-6 (Etude CRAD001Y2201), demandée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) dans le cadre de l'octroi de l'AMM et dont la CT a demandé à être destinataire.

Cette étude de phase II randomisée en ouvert ayant comparé 3 groupes de traitement (évérolimus et exémestane en association, évérolimus seul et capécitabine seule) est destinée à clarifier l'intérêt de l'ajout de l'exémestane à l'évérolimus par rapport à l'évérolimus seul.

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel des données cliniques (avis de réévaluation du 1<sup>er</sup> avril 2015) : étude BOLERO-2

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

Parmi les critères d'inclusion :

- patientes ménopausées d'âge  $\geq 18$  ans ayant un cancer du sein métastatique ou localement avancé non curable par chirurgie ou radiothérapie
- score ECOG  $\leq 2$
- une fonction hépatique (ASAT et ALAT  $< 2,5 \times$  LSN ; bilirubine  $< 1,5 \times$  LSN) et rénale (créatinine  $< 1,5 \times$  ULN) adéquate
- récepteurs aux estrogènes positifs (RE+)
- avec une maladie réfractaire<sup>11</sup> aux inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien définie par :
  - une récurrence sous traitement adjuvant par létrozole ou anastrozole ou dans les 12 mois suivant l'arrêt de ce traitement ou,
  - une progression sous traitement par létrozole ou anastrozole ou dans le mois suivant l'arrêt de ce traitement pour un cancer du sein localement avancé ou métastatique.

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

<sup>11</sup> La récurrence ou progression étaient objectivées radiologiquement selon les critères RECIST. Les patientes devaient avoir :

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

#### Parmi les critères de non inclusion :

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

#### Traitements :

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

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

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

En cas de progression de la maladie, 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 survie sans progression dans le groupe évérolimus plus exemestane.

Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP), 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 évaluées par les investigateurs et par un comité indépendant étaient toutes deux statistiquement significatives, avec des valeurs de p respectivement  $< 0,0065$  (lecture par l'investigateur) et  $< 0,0005$  (lecture indépendante).

#### Parmi les critères secondaires :

- survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause
- pourcentage de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST)<sup>12</sup>
- pourcentage de bénéfice clinique (réponse complète et partielle et stabilisation de la maladie pendant plus de 6 mois)
- qualité de vie.

---

<sup>12</sup> Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Progression de la maladie : augmentation de 20% du diamètre le plus élevé des lésions

Maladie stable : modifications de la taille tumorale ne remplissant pas les conditions décrites précédemment

## Résultats :

Un total de 724 patientes a été randomisé : 485 dans le groupe évérolimus + exemestane et 239 dans le groupe exemestane seul. 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<sup>ère</sup> ligne métastatique dans 19% des cas, en 2<sup>ème</sup> ligne dans 42% des cas et en 3<sup>ème</sup> ligne dans 27% des cas.

Tableau 1 : description des traitements antérieurs à l'inclusion

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



## ► Résultats du critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur, population ITT

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

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité du critère de jugement principal de l'étude BOLERO-2 (survie sans progression évaluée par l'investigateur)**

Survie sans progression (critère principal)	Lecture par les investigateurs (analyse principale)		Lecture indépendante (analyse de sensibilité)	
	évériolimus + exémestane (n = 485)	exémestane (n = 239)	évériolimus + exémestane (n = 485)	exémestane (n = 239)
<b>Analyse intermédiaire avec un suivi médian de 7,6 mois (11 février 2011)</b>				
Médiane (mois)	6,9	2,8	10,6	4,1
Différence des médianes (mois)	4,1		6,4	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,43 [0,35 ; 0,54] ; p < 0,0001		0,36 [0,27 ; 0,47] ; p < 0,0001	
<b>Analyse finale avec un suivi médian de 17,6 mois (15 décembre 2011)</b>				
Médiane (mois)	7,82	3,19	11,01	4,14
Différence des médianes (mois)	4,63		6,87	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,45 [0,38 ; 0,54] ; p < 0,0001		HR=0,38 [0,31 ; 0,48] ; p < 0,0001	

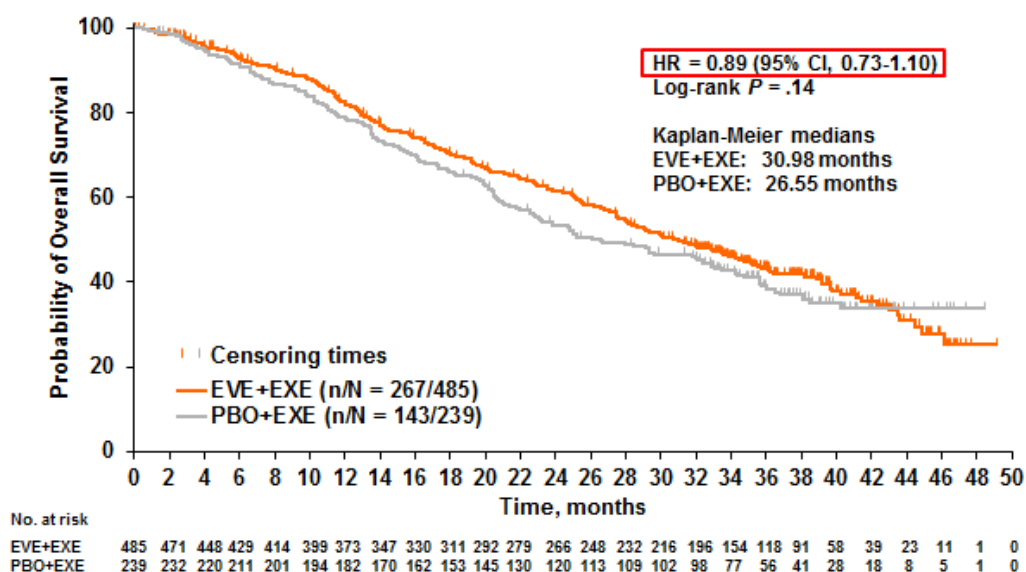
## ► Résultats des critères secondaires basés sur la lecture des investigateurs

### - Survie globale

A la date du 3 octobre 2013, un total de 410 décès a été observé lors de l'analyse finale de la survie globale : 267 (55,1%) dans le groupe évériolimus + 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 évériolimus + exémestane et de 26,6 mois dans le groupe exémestane seul, HR=0,89 IC<sub>95%</sub> [0,73 - 1,1], NS.

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 évériolimus + 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 évériolimus + 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 évériolimus + exémestane et 53% dans le groupe exémestane seul et une hormonothérapie : 47% versus 44% respectivement.

Figure 1 : résultats sur le critère de jugement secondaire (survie globale) de l'étude BOLERO-2 : analyse finale du 3 octobre 2013



- **Pourcentage de réponse objective**

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

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

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

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

L'évaluation des délais médians jusqu'à instauration de la 1<sup>ère</sup> 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 ne seront pas décrits dans ce document.

### 9.1.2 Nouvelles données : étude BOLERO-6

<b>Type d'étude</b>	Etude de phase II ouverte, randomisée ayant comparé l'évérolimus en association à l'exémestane (Eve+Exm) versus l'évérolimus seul (Eve) versus la capécitabine seule (Cap) dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, localement avancé, récidivant ou métastatique après récidive ou progression sous létrozole ou anastrozole, positifs aux récepteurs hormonaux (RH+) et négatifs au récepteur du facteur de croissance épidermique de type 2 (HER2-) <sup>13</sup>
<b>Objectif principal</b>	Estimer le hazard ratio (HR) de la survie sans progression (PFS) du groupe évérolimus + exémestane versus le groupe évérolimus seul.
<b>Objectif secondaire clé</b>	Estimer le HR de la PFS du groupe évérolimus + exémestane versus le groupe capécitabine seule.
<b>Autres objectifs</b>	Évaluer pour chacun des groupes de traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La survie globale (OS)</li> <li>- Le pourcentage de réponse objective (ORR)</li> <li>- Le taux de bénéfice clinique (BCR)</li> <li>- Le temps avant échec du traitement (TTF)</li> <li>- Le délai jusqu'à la dégradation du score de performance ECOG</li> <li>- Le délai jusqu'à la dégradation de la qualité de vie</li> </ul>
<b>Date de début et fin de l'étude</b>	Date de début de l'étude (1 <sup>ère</sup> patiente incluse) : 04/03/2013 Date de clôture de l'étude pour analyse finale de PFS et OS : 01/06/2017
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	84 centres dans 18 pays : 1 centre français avec 5 patientes incluses.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, non éligible à une chirurgie ou une radiothérapie</li> <li>- Avec une confirmation histologique et/ou cytologique d'un cancer du sein RH+</li> <li>- Avec l'absence d'une surexpression des récepteurs HER2 (HER2-) évalué par IHC (3+) or FISH</li> <li>- Avec une progression de la maladie après traitement par inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (létrozole ou anastrozole)</li> <li>- Avec une maladie mesurable par imagerie (TEP ou IRM) d'une récidive ou d'une progression de la maladie</li> <li>- Avec une fonction médullaire et un bilan biologique normaux</li> <li>- Avec un statut de performance ECOG ≤ 2.</li> </ul>
<b>Parmi les critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes ayant reçu précédemment <ul style="list-style-type: none"> <li>o plus d'une ligne de chimiothérapie pour le cancer du sein avancé</li> <li>o un traitement par exémestane, des inhibiteurs de mTOR, de PI3K ou AKT</li> <li>o une chimiothérapie contenant une fluoropyrimidine comme chimiothérapie antérieure dans les 24 semaines précédant la randomisation</li> <li>o une radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation sauf en cas de radiothérapie palliative locale ou pour des lésions lytiques à risque de fracture dans les 2 semaines précédant la randomisation</li> </ul> </li> <li>- Femmes ayant ou ayant eu des métastases au niveau du système nerveux central</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	Tous les sujets éligibles ont été randomisés en utilisant la technologie de réponse interactive (IWRS) avec un ratio de 1: 1: 1 soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Groupe évérolimus + exémestane</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>o évérolimus : 10 mg/jour sous forme de comprimés à 2 x 5 mg</li> <li>o exémestane : un comprimé à 25 mg par jour</li> </ul> </li> <li>- <u>Groupe évérolimus en monothérapie</u> : 10 mg/jour sous forme de comprimés à 2 x 5 mg</li> <li>- <u>Groupe capécitabine en monothérapie</u> : 1 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour par</li> </ul>

<sup>13</sup> Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, et al Everolimus plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology ; 2018 4(10):1367-74

	voie orale pendant deux semaines, suivi d'une période de repos d'une semaine en cycles de trois semaines. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, toxicité intolérable ou retrait du consentement de la patiente
<b>Méthode de stratification</b>	La randomisation était stratifiée selon la présence ou non d'une atteinte viscérale.
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>Survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur</b> selon les critères RECIST (version 1.1) et définie comme le temps écoulé entre la date de la randomisation et la date de la première progression documentée de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Un total de 300 patientes était planifié. Aucune hypothèse n'a été définie (risque alpha, puissance, perdus de vue ...) pour calculer le nombre de sujets nécessaires.
<b>Analyse statistique</b>	Analyse principale : Estimer le hazard ratio (HR) de la survie sans progression (PFS) du groupe Eve + Exm vs le groupe Eve seul. L'analyse d'efficacité principale et les analyses secondaires ont été réalisées sur la population de l'étude : une méthode de Kaplan Meier a été utilisée pour évaluer la PFS et l'OS avec un intervalle de confiance de 90%. Les estimations de HR ont été obtenues à partir d'un modèle de Cox stratifié. Une analyse intermédiaire planifiée a été réalisée après l'observation de 75 événements de PFS. L'analyse finale de la PFS était prévue dès que 150 événements étaient documentés. Seule l'estimation du HR était prévue et aucune hypothèse statistique n'a été formulée au protocole.

## Résultats :

### ► Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Un total de 309 patientes a été randomisé suivant un ratio de 1 :1 :1 pour l'association d'évérolimus + exémestane (n=104), évérolimus (n=103), ou capécitabine (n=102).

L'âge médian des patientes était de 61 ans et la majorité des patientes avait un bon état général à l'inclusion. Les métastases viscérales étaient présentes chez environ deux tiers des patientes incluses.

**Tableau 3 : Résumé des principales caractéristiques démographiques**

	<b>Évérolimus + Exémestane N = 104</b>	<b>Évérolimus N = 103</b>	<b>Capécitabine N = 102</b>	<b>Total N = 309</b>
<b>Age (années)</b>				
Médiane	61.0	61.0	59.5	61.0
<65	65 (62,5)	64 (62,1)	69 (67,6)	198 (64,1)
≥ 65	39 (37,5)	39 (37,9)	33 (32,4)	111 (35,9)
<b>Présence de métastases viscérales</b>				
Oui	66 (63,5)	66 (64,1)	64 (62,7)	196 (63,4)
Non	38 (36,5)	37 (35,9)	38 (37,3)	113 (36,6)
<b>Score ECOG, n (%)</b>				
Total	101 (97,1)	101 (98,0)	100 (98,0)	302 (97,7)
0	54 (53,5)	48 (47,5)	57 (57,0)	159 (52,6)
1	42 (40,4)	50 (48,5)	39 (38,2)	131 (43,4)
2	5 (4,8)	3 (2,9)	4 (3,9)	12 (4,0)
<b>Localisation des sites métastatiques</b>				
SNC	0	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (0,6)
Viscérale	69 (66,3)	66 (64,1)	63 (61,8)	98 (64,1)
Osseuse uniquement	13 (12,5)	16 (15,5)	24 (23,5)	53 (17,2)
<b>Chimiothérapie</b>				
Métastatique uniquement	16 (15,4)	20 (19,4)	16 (15,7)	52 (16,8)
Adjuvant et néo-adjuvant	8 (7,7)	15 (14,6)	5 (4,9)	28 (9,1)

Nombre de thérapies antérieures				
1	19 (18,3)	15 (14,6)	9 (8,8)	43 (13,9)
2	11 (10,6)	9 (8,7)	17 (16,7)	37 (12,0)
≥ 3	74 (71,1)	79 (76,7)	76 (74,5)	229 (74,1)
Nombre de sites métastatiques				
1	18 (17,3)	25 (24,3)	28 (27,5)	71 (23,0)
2	34 (32,7)	31 (30,1)	29 (28,4)	94 (30,4)
≥ 3	52 (50,0)	47 (45,6)	45 (44,1)	144 (46,6)

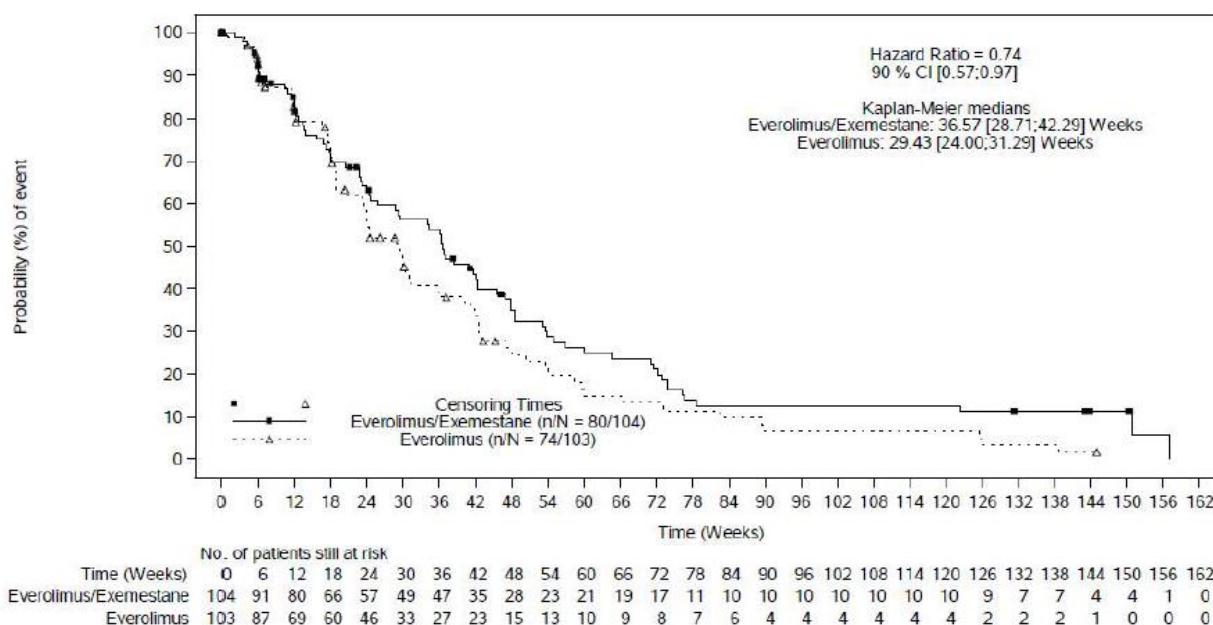
► **Critère de jugement principal : survie sans progression (PFS), évaluée par les investigateurs, population ITT**

Le résultat de l'analyse finale de la PFS avec 154 événements de PFS observés, basée sur une évaluation locale par les investigateurs (critère de jugement principal), a montré un HR de 0,74 IC<sub>90%</sub> [0,57 ; 0,97] en faveur du groupe évérolimus + exémestane par rapport au groupe évérolimus seul.

Avec un suivi médian de 37,6 mois au 01/06/2017, la PFS médiane a été de 8,4 mois IC<sub>90%</sub> [6,6 ; 9,7] dans le groupe évérolimus + exémestane versus 6,8 mois IC<sub>90%</sub> [5,5 ; 7,2] dans le groupe évérolimus seul, soit une différence de 1,6 mois de faible pertinence clinique.

Pour rappel, seule l'estimation du HR était prévue et aucune hypothèse statistique n'a été formulée au protocole.

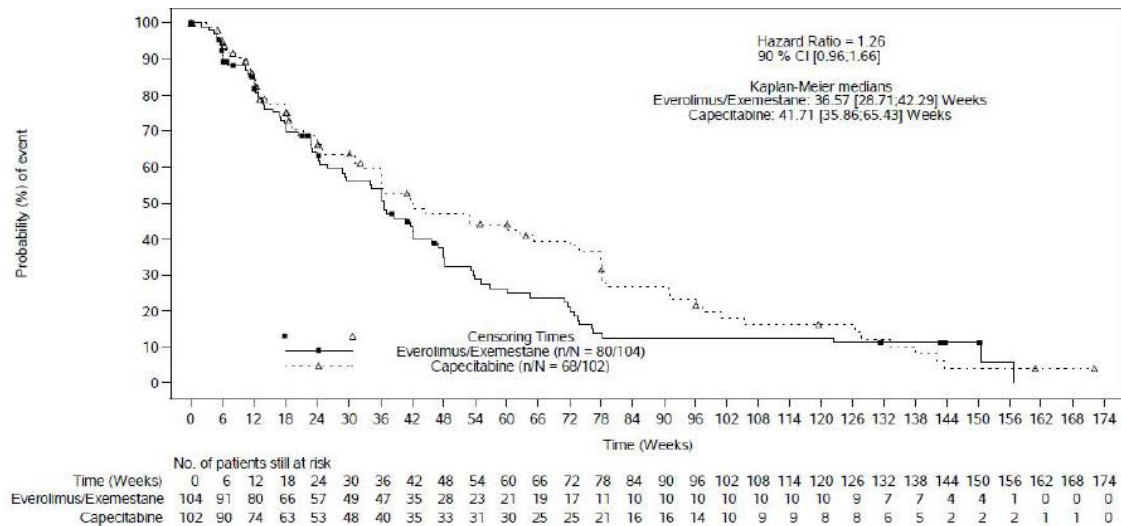
**Figure 1 : Résultats finaux de PFS des groupes évérolimus + exémestane versus évérolimus**



Concernant le critère de jugement secondaire clé relatif à la PFS, le HR a été de 1,26 IC<sub>90%</sub> [0,96 ; 1,66] en faveur de la capécitabine seule par rapport au groupe évérolimus + exémestane en association<sup>14</sup>. La médiane de PFS a été de 8,4 mois IC<sub>90%</sub>[6,6 ; 9,7] dans le groupe évérolimus plus exémestane versus 9,6 mois IC<sub>90%</sub> [8,3 ; 15,1] dans le groupe capécitabine seule.

<sup>14</sup> Cf. RCP AFINITOR

**Figure 2 : Résultats finaux de PFS des groupes évérolimus + exémestane versus capécitabine**

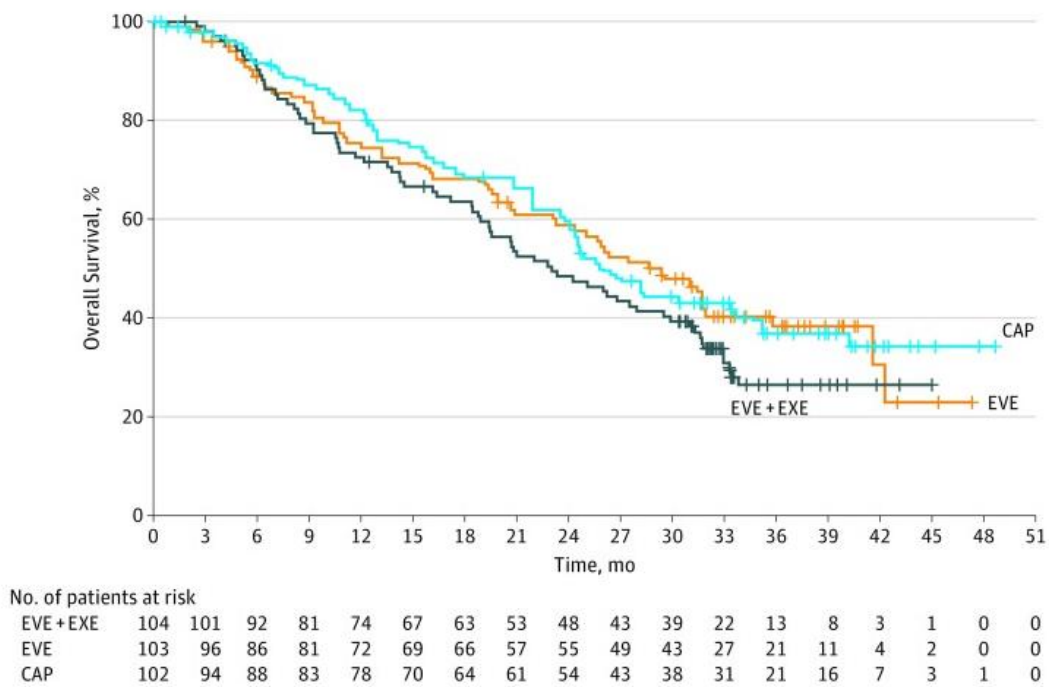


**► Critères de jugement secondaires exploratoires**

**- Survie globale**

Aucune différence n'a été observée sur la survie globale ni entre le groupe évérolimus + exémestane versus évérolimus seul (HR = 1,27 ; IC<sub>90%</sub> [0,95 ; 1,70], NS), ni entre le groupe évérolimus + exémestane et le groupe capécitabine seule (HR = 1,33 ; IC<sub>90%</sub> [0,99 ; 1,79], NS). La médiane de survie globale a été de 23,1 mois dans le groupe évérolimus + exémestane, de 29,3 mois dans le groupe évérolimus seul et de 25,6 mois dans le groupe capécitabine seule. Les résultats sur la survie globale n'étaient pas cohérents avec ceux observés sur le critère principal de la survie sans progression.

**Figure 3 : Résultats sur la survie globale des groupes évérolimus + exémestane (EVE + EXE) versus évérolimus (EVE) et versus capécitabine (CAP)**



**- Pourcentage de réponse objective (ORR)**

Le pourcentage de réponse objective (basé sur les critères RECIST 1.1) a été de 20,2% dans le groupe évérolimus + exémestane versus :

- 11,7% dans le groupe évérolimus seul ; à noter qu'aucune réponse complète n'a été retrouvée dans les groupes évérolimus + exémestane et évérolimus seul
- 22,5% dans le groupe capécitabine seule.

#### - Temps avant échec du traitement

La médiane de temps avant l'échec du traitement a été de 5,8 mois pour le groupe évérolimus + exémestane, de 4,2 mois pour le groupe évérolimus seul et de 6,2 mois pour le groupe capécitabine.

## 09.2 Qualité de vie

Au cours de l'étude de phase II en ouvert, BOLERO-6, l'évolution de la qualité de vie a été mesurée en tant que critère de jugement secondaire sur la base du :

- questionnaire QLQ-C30<sup>15</sup>, spécifique aux patients atteints de cancer,
- module QLQ-BR23 spécifique au cancer du sein.

L'évaluation a eu lieu à l'inclusion, toutes les 6 semaines durant la période de traitement, à la fin du traitement puis toutes les 6 semaines pendant la période de suivi.

La satisfaction du patient vis-à-vis du traitement a également été évaluée aux semaines 3, 6, 12 et à la fin du traitement à l'aide du questionnaire Treatment Satisfaction for Medication (TSQM).

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

## 09.3 Tolérance/Effets indésirables

### 9.3.1 Rappel des données de tolérance issues de l'étude BOLERO-2

Dans l'étude BOLERO-2, à la date du 3 octobre 2013, l'association évérolimus + exémestane par rapport à l'exémestane 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%).

Les principales mises en garde concernent les pneumopathies non infectieuses, les infections et les ulcérations buccales.

### 9.3.2 Données issues de l'étude BOLERO-6

Les données de tolérance issues de l'étude BOLERO-6 portent sur 104 patientes du groupe évérolimus + exémestane, 103 du groupe évérolimus seul et 102 du groupe capécitabine seule.

<sup>15</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;
- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés;
- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 17,3% des patientes du groupe évérolimus + exémestane, 19,4 % dans le groupe évérolimus seul et 20,6% dans le groupe capécitabine seule.

L'incidence des EI graves a été de 35,6% dans le groupe évérolimus + exémestane, de 29,1% dans le groupe évérolimus seul et de 29,4% dans le groupe capécitabine. Parmi ceux-là, on note notamment la pneumonie : 7,7% dans le groupe évérolimus + exémestane et 2,0% pour le groupe capécitabine seule.

La fréquence des EI de grades 3-4 a été de 70% dans le groupe évérolimus + exémestane, de 59,2% dans le groupe évérolimus seul et de 73,5% dans le groupe capécitabine.

Les EI les plus fréquents (survenus chez plus de 10% des patientes) ont été :

- dans le groupe évérolimus + exémestane : la stomatite, la fatigue, la toux, la diarrhée, la perte d'appétit, les nausées, l'anémie, l'œdème périphérique, la perte de poids, l'asthénie, les pneumonies non infectieuses, l'éruption cutanée, les maux de dos et les vomissements ;
- dans le groupe évérolimus seul : la stomatite, la fatigue, la diarrhée, la perte d'appétit, les nausées, l'anémie, l'œdème périphérique, la perte de poids, la pneumonie non infectieuse et les éruptions cutanées ;
- dans le groupe capécitabine seule : le syndrome palmo-plantaire, la stomatite, la fatigue, la diarrhée, la perte d'appétit, les nausées, l'anémie, l'asthénie et les vomissements.

### 9.3.3 Données issues du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflammation pulmonaire non causées par une infection (pneumopathies non infectieuses)</li> <li>- Infections sévères</li> <li>- Réactions allergiques sévères (hypersensibilité, réactions anaphylactiques)</li> <li>- Ulcérations buccales (stomatites)</li> <li>- Troubles de cicatrisation des plaies (complications de cicatrisation des plaies)</li> <li>- Augmentation du taux de protéines sanguins ou urinaire et insuffisance rénale (augmentation de la créatininémie/protéinurie / insuffisance rénale)</li> <li>- Taux de sucre élevé (hyperglycémie / nouvelle apparition d'un diabète sucré)</li> <li>- Quantité anormale de cholestérol / ou de graisse (triglycérides) dans le sang (dyslipidémie)</li> <li>- Taux bas de phosphates sanguins (hypophosphatémie)</li> <li>- Insuffisance cardiaque</li> <li>- Diminution du nombre de cellules sanguines telles que les globules rouges, globules blancs et plaquettes (cytopénie)</li> <li>- Perte massive de sang et saignement difficiles à contrôler (hémorragies)</li> <li>- Caillots sanguins (événements thrombotiques et emboliques)</li> <li>- Règles irrégulières, comportant l'arrêt des règles chez les femmes en âge de procréer (troubles de la fertilité féminine (incluant l'aménorrhée secondaire)</li> <li>- Réapparition d'infections existantes avant l'initiation de l'évérolimus (réactivation, aggravation ou exacerbation)</li> <li>- Surveillance des patients ayant des troubles hépatiques (insuffisances hépatiques)</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du développement chez les jeunes enfants (toxicité du développement post-natal)</li> <li>- Femmes enceintes ou allaitantes</li> <li>- Infertilité masculine</li> <li>- Fonte/perte musculaire</li> <li>- Intéraction avec les inhibiteurs/ inducteurs/ et substrats du cytochrome CY3A4 et des inhibiteurs/ inducteurs et substrats du PgP</li> <li>- Intéraction avec l'exémestane</li> <li>- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : augmentation du risque d'apparition d'angioedeme</li> </ul>
<b>Manque d'information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation hors-AMM chez les enfants et adolescents</li> <li>- Patients ayant des troubles cardiaques susceptibles de s'aggraver (patients présentant des troubles cardiaques non contrôlés (domaine de l'oncologie)</li> <li>- Tolérance à long terme</li> </ul>



- 
- Possibilité d'apparition de tumeurs bénignes ou malignes
  - Modifications sur le développement et la croissance cérébrale chez les enfants de moins de 3 ans (seulement dans le contexte d'une sclérose tubéreuse complexe)
  - Modifications chez l'enfant sur le raisonnement, la mémoire, l'attention, la parole; ou changements sur la puberté, l'identité sexuelle, le futur comportement sexuel (développement neurocognitive et sexuel / seulement dans le contexte d'une sclérose tubéreuse complexe)
  - Différences entre les patients traités pour un cancer du sein par évérolimus seul et évérolimus en association avec exemestane (domaine oncologique uniquement)
  - Administration de médicaments cytotoxiques (comme la chimiothérapie) juste avant l'évérolimus (domaine oncologique uniquement)
- 

## 09.4 Données 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).

## 09.5 Résumé & discussion

Les données disponibles de AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane dans le traitement du cancer du sein avancé RH+/HER2-, 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 proviennent de 2 études :

- l'étude BOLERO-2 de phase III (déjà évaluée par la Commission), randomisée, en double aveugle, réalisée chez 724 patientes ménopausées qui a démontré un allongement de la médiane de survie sans progression (critère principal) de 4,63 mois avec l'association évérolimus 10 mg/j + exemestane 25 mg/j par rapport à l'exémestane seul (25 mg/j), soit 7,82 mois versus 3,19 mois respectivement (HR = 0,45 ; IC<sub>95%</sub> [0,38 ; 0,54]) mais sans impact sur la survie globale (critère secondaire, HR=0,89 IC<sub>95%</sub> [0,73 - 1,1], NS). En termes de tolérance, l'association évérolimus 10 mg/j + exemestane 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.

- l'étude BOLERO-6 de phase II, randomisée, ouverte, triple-bras, demandée par l'EMA dans le cadre de l'octroi de l'AMM et dont les résultats sont désormais disponibles.

L'objectif principal de cette étude était d'estimer le HR de la survie sans progression (PFS) évaluée par l'investigateur pour l'association évérolimus + exemestane versus évérolimus seul. L'objectif secondaire clé était d'estimer le HR de la PFS pour le traitement évérolimus + exemestane versus capécitabine. Le choix de la capécitabine comme comparateur est pertinent dans la mesure où son utilisation est fréquente comme première ligne de chimiothérapie par voie orale chez les patientes ayant progressé après hormonothérapie.

Un total de 309 patientes a été randomisé dans les groupes évérolimus + exemestane (n=104), évérolimus (n=103), ou capécitabine (n=102).

L'âge médian des patientes était de 61 ans et la majorité des patientes avait un état bon état général à l'inclusion. Les métastases viscérales étaient présentes chez environ deux tiers des patientes incluses.

Le résultat de l'analyse finale de la PFS basée sur une évaluation locale par les investigateurs (critère de jugement principal) a montré un HR de 0,74 ; IC<sub>90%</sub> [0,57 ; 0,97], en faveur du groupe évérolimus + exemestane par rapport au groupe évérolimus seul. La PFS médiane a été de 8,4 mois dans le groupe évérolimus + exemestane versus 6,8 mois groupe évérolimus seul, soit un gain absolu de 1,6 mois, de faible pertinence clinique.

Aucune supériorité n'a été montrée entre évérolimus + exemestane versus capécitabine sur la PFS : médiane de PFS de 8,4 mois dans le groupe évérolimus plus exemestane versus 9,6 mois dans le groupe capécitabine seule (HR = 1,26 ; IC<sub>90%</sub> [0,96 ; 1,66], NS).

Les résultats observés sur la survie globale n'étaient pas cohérents avec ceux obtenus pour la survie sans progression. La médiane de survie globale a été de 23,1 mois dans le groupe évérolimus+exémestane, de 29,3 mois dans le groupe évérolimus seul et de 25,6 mois dans le groupe capécitabine seule (évérolimus + exémestane versus évérolimus seul : HR=1,27 ; IC<sub>90%</sub> [0,95 ; 1,70], NS et versus capécitabine : HR=1,33 ; IC<sub>90%</sub> [0,99 ; 1,79], NS).

En termes de tolérance, l'incidence des événements indésirables graves a été de 35,6% dans le groupe évérolimus + exémestane, de 29,1% dans le groupe évérolimus seul et de 29,4% dans le groupe capécitabine. Parmi ceux-là, on note notamment la pneumonie : 7,7% dans le groupe évérolimus + exémestane versus 2,0% pour le groupe capécitabine seul.

Au total, les nouvelles données disponibles, issues d'une étude de phase II réalisée en ouvert et avec un faible effectif de patientes, ont montré une supériorité de l'association évérolimus + exémestane versus évérolimus seul avec une différence très modeste (8,4 mois versus 6,8 mois sous évérolimus seul) et sans différence notée versus une monothérapie par capécitabine (8,4 mois versus 9,6 mois sous capécitabine). Aucun gain en survie globale n'a été montré versus chacune des monothérapies comparées dans cette étude.

Des comparaisons directes versus les inhibiteurs de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib ; KISQALI ou ribociclib) sont nécessaires pour clarifier la place de évérolimus + exémestane vis-à-vis de ces nouvelles options thérapeutiques.

En conséquence, l'association évérolimus + exémestane n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans le cancer du sein HR+/HER2- localement avancé ou métastatique chez les femmes ménopausées.

## 09.6 Programme d'études

### ► Cancer du sein avancé en présence de récepteurs hormonaux :

- 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 terminée) : 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 terminée) : 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.

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

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés en 1<sup>ère</sup> ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois<sup>7,8</sup>. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose désormais d'une AMM (depuis le 25/07/2017) en 1<sup>ère</sup> ligne

au stade localement avancé ou métastatique chez les patientes ménopausées et non prétraitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; KISQALI ou ribociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib) au létrozole (ou à l'anastrozole pour l'abémaciclib) est recommandé par les recommandations internationales ainsi que la Commission de la transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour VERZENIOS), bien qu'un avantage en termes de survie globale par rapport à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien seul n'ait pas été démontré à ce jour. Le tamoxifène reste une option de 1<sup>ère</sup> ligne.

En cas de progression de la maladie chez les femmes ménopausées, la séquence optimale d'hormonothérapie n'est pas clairement établie au stade avancé. En cas de rechute précoce de l'hormonothérapie adjuvante (en 1<sup>ère</sup> ligne au stade avancé) ou en cas de progression de la maladie au stade avancé chez les femmes ménopausées (c'est-à-dire en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie au stade avancé), les options thérapeutiques recommandées sont les suivantes :

- le fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib) et désormais KISQALI (extensions d'indications en cours d'évaluation),
- le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus,

### **Place de AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane dans la stratégie thérapeutique**

L'association AFINITOR (évérolimus) + exémestane, administrée par voie orale, reste une option dans la stratégie thérapeutique en tant que ligne supplémentaire, avant l'indication d'une chimiothérapie cytotoxique (par voie intraveineuse) qui 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).

En l'absence de donnée comparative à l'association d'un inhibiteur de CDK 4/6 (IBRANCE ou palbociclib ; VERZENIOS ou abémaciclib ; KISQALI ou ribociclib) au fulvestrant, la place de AFINITOR (évérolimus) + exémestane parmi ces options reste à déterminer. Néanmoins, si une association à une hormonothérapie est envisagée, la prise en compte notamment du profil de tolérance peut orienter le choix (avec des arrêts de traitement pour événements indésirables notés chez près d'une patiente sur trois dans l'étude pivot évaluant AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane et de l'ordre 3,8%<sup>1</sup> à 17,2%<sup>2</sup> selon l'inhibiteur de CDK 4/6 associé au fulvestrant).

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

## 011.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade localement avancé ou métastatique, est une maladie grave qui engage le pronostic vital.  
► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.  
► Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.  
► Il existe de nouvelles alternatives thérapeutiques en association depuis la précédente évaluation.  
► Cette association est un traitement de deuxième intention, 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. Sa place vis-à-vis des inhibiteurs de CDK 4/6 en association au fulvestrant reste à déterminer.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique et de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin identifié (pas de gain sur la mortalité ni sur la qualité de vie),
- l'impact sur l'organisation des soins non étayé,

AFINITOR en association à l'exémestane n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR reste 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

Prenant en compte :

- les données issues de l'étude de phase III randomisée en double aveugle, BOLERO-2, déjà évaluées ayant démontré un allongement de la survie sans progression (gain absolu de 4,6 mois), avec l'ajout de AFINITOR (évérolimus) à l'exémestane par rapport à l'exémestane seul, mais pas d'allongement de la survie globale
- les nouvelles données d'efficacité de l'étude de phase II en ouvert, BOLERO-6, montrant l'absence de supériorité de AFINITOR (évérolimus) associé à l'exémestane par rapport à la capécitabine,
- le surcroît de toxicité marquée notamment par des arrêts de traitement pour événements indésirables chez près d'une patiente sur 3 dans l'étude BOLERO-2, et près d'une sur 5 dans l'étude BOLERO-6, avec l'association,
- l'intégration dans l'arsenal thérapeutique des inhibiteurs de CDK 4/6 en association, sans donnée de comparaison directe disponible,

la Commission considère que AFINITOR (évérolimus) en association à l'exémestane n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux comparateurs étudiés (exémestane ou capécitabine) chez les femmes ménopausées ayant

un cancer du sein avancé RH+/HER2-, dès récurrence ou progression de la maladie, précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique.

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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.