

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

évérolimus

**AFINITOR 5 et 10 mg,**

comprimés

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- Tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au maintien du remboursement dans le « traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	AFINITOR reste un traitement de 1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> intention dans le traitement des tumeurs neuroendocrines non résécables ou métastatiques, bien ou moyennement différenciées.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	Reste IMPORTANT dans le traitement des tumeurs neuroendocrines non résécables ou métastatiques, bien ou moyennement différenciées.
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des limites méthodologiques importantes de l'étude post-inscription OPALINE qui ne permettent pas de comparer l'efficacité en termes de survie sans progression de l'évérolimus (AFINITOR) à celle du sunitinib ou à celle des autres alternatives ; cette étude ne répond donc pas aux attentes de la Commission,</li> <li>– de l'absence de bénéfice supplémentaire attendu sur la survie globale par rapport à ces alternatives,</li> <li>– de l'absence de donnée sur la qualité de vie,</li> <li>– et du profil de tolérance médiocre de l'évérolimus,</li> </ul> <p>la Commission considère désormais qu'AFINITOR (évérolimus) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques et bien différenciées.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>3</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>7</b>
3.1 Données disponibles	7
3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 28/03/2012)	7
3.1.2 Données relatives à l'étude post-inscription observationnelle sollicitée par la Commission	8
3.2 Profil de tolérance	12
3.2.1 Données de l'étude post-inscription OPALINE	12
3.2.2 Données du RCP	12
3.2.3 Données du plan de gestion des risques (PGR)	14
3.3 Modification du parcours de soins	14
<b>4. Discussion</b>	<b>14</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>15</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	16
5.6 Autres recommandations de la Commission	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Réévaluation à la demande de la CT suite à la mise à disposition d'une étude post-inscription</b>
<b>Précisions</b>	Le 28 mars 2012, à la demande de la DGS, la Commission de Transparence a souhaité que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact de AFINITOR à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrine du pancréas, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbidité à deux ans.
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	« Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	évérolimus (L01XE10) <b>AFINITOR 5 mg, comprimé</b> – 3 plaquettes thermoformées aluminium polyamide PVC de 10 comprimés (CIP : 34009 396 281 1 0) <b>AFINITOR 10 mg, comprimé</b> – 3 plaquettes thermoformées aluminium polyamide PVC de 10 comprimés (CIP : 34009 396 282 8 8)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	NOVARTIS PHARMA
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (AMM centralisée) : 03/08/2009 Extensions d'indications : – 24/08/2011 : tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique – 23/07/2012 : cancer du sein avancé – 26/05/2016 : tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
<b>Conditions et statuts</b>	– Liste I – Prescription hospitalière – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – Prescription réservée aux spécialistes et services cancérologie, hématologie et oncologie médicale
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	« 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. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de mTOR (mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères).
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	Pays	Prise en charge	
		Oui / Non / En Cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
	Royaume-Uni	Oui	Non
	Allemagne	Oui	Non
	Pays-Bas	Oui	Non
	Belgique	Oui	Non
	Espagne	Oui	Non
	Italie	Oui	Non
	Etats-Unis <sup>1</sup>	Oui	Non
	Libellé de l'indication aux Etats-Unis : "Afinitor is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adults with progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) that are unresectable, locally advanced or metastatic. AFINITOR is not indicated for the treatment of patients with functional carcinoid tumors."		
<b>Autres indications de l'AMM</b>	AFINITOR (évérolimus) est également indiqué dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs</li> <li>– Tumeurs neuroendocrines d'origine gastro-intestinale ou pulmonaire</li> <li>– Cancer du rein</li> </ul>		
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	La Commission a déjà évalué AFINITOR (évérolimus) dans le « traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas » et a octroyé un SMR important et une ASMR IV (avis du 28/03/2012) <sup>1</sup> . AFINITOR a obtenu également : <ul style="list-style-type: none"> <li>– un SMR important dans le 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 » (avis du 10/07/2019)<sup>2</sup></li> <li>– un SMR important dans le traitement « du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. » (avis du 13/01/2010)<sup>3</sup></li> </ul>		
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 15 mai 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 29 mai 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : non.</li> <li>– Expertise externe : non</li> </ul>		

<sup>1</sup> AFINITOR\_28032012\_AVIS\_CT11775 (has-sante.fr)

<sup>2</sup>[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17586\\_AFINITOR\\_BOLERO\\_6\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT17586.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17586_AFINITOR_BOLERO_6_PIC_REEV_Avis2_CT17586.pdf)

<sup>3</sup> AFINITOR - CT-7009 (has-sante.fr)

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des TNE le plus souvent bien différenciées, développées aux dépens des îlots endocrines du pancréas (d'où leur dénomination anglophone « *islet-cell endocrine tumors* »). Elles sont caractérisées par leur production de peptides hormonaux (insuline, gastrine, glucagon, peptide vasointestinal, somatostatine...), pouvant être responsables de symptômes s'ils sont sécrétés en trop grande quantité.<sup>4</sup>

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications

Le diagnostic des TNEP est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille, initialement asymptomatiques et d'évolution lente. En fonction de leur localisation, les TNEP primitives peuvent causer un ictère (17-50 %) ou une pancréatite aiguë, en plus de signes aspécifiques comme des douleurs abdominales (35-78 %), des troubles du transit, des nausées (45 %), une perte de poids (20-35 %) et/ou une masse palpable (7-40 %).

Environ la moitié des TNEP sont diagnostiquées à un stade métastatique. Elles peuvent alors être à l'origine de symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques.

Seulement 10 % à 20 % des TNEP sont fonctionnelles : elles sont à l'origine de symptômes liés à l'hyperproduction et l'hypersécrétion d'une hormone. Les syndromes fonctionnels les plus fréquents sont ceux liés à l'hypersécrétion d'insuline (insulinome), de gastrine (gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison), puis de glucagon (glucagonomes) et de peptide vasointestinal (VIPome ou syndrome de Verner-Morrison), mais d'autres hormones peuvent être plus rarement impliquées (SST, ACTH, PTHrp).

Bien que la plupart des TNEP soit sporadique, environ 5 % des TNEP surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire, principalement la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) et la maladie de von Hippel-Lindau (VHL). Elles sont alors habituellement multiples et moins agressives que les TNEP sporadiques, mais peuvent récidiver après résection sous la forme de nouvelles lésions.

Les critères de décision de prise en charge sont l'extension tumorale, l'évolutivité et les symptômes. Dans les formes localisées, la chirurgie est le traitement curatif de référence. Dans les formes localement avancées ou métastatiques les moyens thérapeutiques « antitumoraux » sont classiquement une (chimio)embolisation, une chimiothérapie, des thérapies ciblées, des analogues de la somatostatine, des interféron-alpha et une radiothérapie métabolique.

La néo-angiogenèse tumorale est l'un des piliers des mécanismes de la cancérogénèse et de la progression tumorale des TNEP, ce qui rationalise l'utilisation de thérapies ciblées anti-angiogéniques.

Les patients atteints d'une maladie non résécable, localement avancée ou métastatique en progression représentent un sous-ensemble à mauvais pronostic avec une espérance de survie de 1 à 3 ans.

De fait, l'amélioration de la prise en charge de ces patients et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique, s'inscrivant notamment dans la stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2031.

#### Épidémiologie

Dans les pays occidentaux, les TNEP représentent 20 % à 30 % des tumeurs neuroendocrines digestives<sup>5</sup>. Il existe peu de données prospectives exhaustives permettant d'évaluer précisément leur

<sup>4</sup> Tumeurs neuroendocrines pancréatiques – FMC-HGE (fmcgastro.org)

<sup>5</sup> Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. *Hépatogastro* 2013;20:160–6. doi:10.1684/hpg.2013.0852.

incidence. Les études épidémiologiques rétrospectives récentes concordent pour dire que l'incidence des TNEP a été multipliée par 5 dans les 20 dernières années pour atteindre actuellement environ 0,6 cas/an/100 000 habitants<sup>6</sup>. L'incidence des formes métastatiques est restée stable sur cette période, suggérant que l'augmentation des TNEP est liée à une meilleure détection des TNEP primitives et correspond à une augmentation de l'incidence des « incidentalomes » neuroendocrines pancréatiques. Ceci s'explique certainement par l'amélioration récente des techniques diagnostiques radiologiques, échodopographiques et isotopiques, le nombre croissant d'examen réalisés, une meilleure connaissance des TNE et un rapport plus systématique dans les registres.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Lorsqu'elles ne sont pas résécables la stratégie thérapeutique est décidée au cas par cas en RCP dédiées (RENATEN). La prise en charge dépend notamment du type de sécrétion, de la progression et du volume tumoral, du grade ainsi que du terrain et des organes cibles atteints. Selon le TNCD (2020)<sup>7</sup> la surveillance simple peut être une option en cas de faible volume non progressif ; les analogues de la somatostatine sont le traitement de première intention ; en deuxième ligne une chimiothérapie cytotoxique parmi plusieurs possibles est proposée ; au-delà peuvent être proposés d'autres protocoles de chimiothérapies ou des thérapies ciblées (sunitinib ou évérolimus) ainsi que la radiothérapie vectorisée. A toutes les étapes une réduction tumorale par traitement loco-régional (chimio-embolisation, radiofréquence) voire chirurgical doit être rediscutée. Une transplantation hépatique est exceptionnellement possible en cas de métastases hépatiques isolées.

Selon le TNCD (actualisation novembre 2023) la prise en charge dépend notamment du type de sécrétion tumorale, de la vitesse de progression et du volume tumoral, du grade histologique ainsi que du terrain et des organes cibles atteints. Les objectifs thérapeutiques doivent prendre en compte la qualité de vie. La surveillance simple peut être une option en cas de faible volume non progressif ; les analogues de la somatostatine sont le traitement de première intention ; en deuxième ligne une chimiothérapie cytotoxique parmi plusieurs possibles est proposée (streptozotocine, capécitabine, moxolomide, dacarbazine) ; en cas d'échec ou de contre-indication peuvent être proposées des thérapies ciblées (sunitinib ou évérolimus) ainsi que la radiothérapie vectorisée voire d'autres protocoles de chimiothérapies (oxaliplatine plus ou moins bévacizumab). A toutes les étapes une réduction tumorale par traitement loco-régional (chimio-embolisation, radio-fréquence) voire chirurgical doit être rediscutée. Une transplantation hépatique est exceptionnellement possible en cas de métastases hépatiques isolées.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

<sup>6</sup> Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589–97. doi:10.1002/cncr.29099.

<sup>7</sup> Thésaurus national de Cancérologie Digestive. Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Mise à jour du 06/04/2020.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Inhibiteur mTOR</b>				
SUTENT (sunitinib) Pfizer	« traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »	Réévaluation : 19/07/2023	Modéré Pas d'ISP	ASMR V
<b>Cytotoxique</b>				
STREPTOZOCINE KEOCYT (streptozocine) Keocyt	« traitement systémique des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines bien différenciées G1 ou G2, avancées ou métastatiques, évolutives et/ou symptomatiques, inopérables, d'origine pancréatique, en association avec le 5-Fluorouracile. »	07/11/2018 (Inscription)	Important	ASMR V

Des cytotoxiques sont également utilisés principalement dans le cadre d'associations (cf. avis de la Commission de la Transparence du 21/09/2011 de la spécialité SUTENT (sunitinib)) :

- adriamycine (ADRIBLASTINE) et ses génériques ;
- streptozocine (ZANOSAR) ;
- fluoro-uracil (FLUORO URACIL ICN) et ses génériques.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

- Radiothérapie vectorisée.
- Réduction tumorale par traitement loco-régional, voire chirurgical.
- Transplantation hépatique.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

Le laboratoire fournit les données de l'étude post-inscription A6181214/CRAD001PFR40 (dite OPALINE). Il n'y a pas d'autre donnée clinique présentée.

#### 3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 28/03/2012)

Le premier examen pour la demande d'inscription d'AFINITOR (évérolimus) dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou

moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte a reposé sur les données d'une étude clinique randomisée, en double aveugle versus placebo.

Selon l'avis du 28/03/2012, les 410 patients inclus avaient un âge médian de 58 ans. L'histologie de la tumeur était de type bien différencié dans 83% des cas. La moitié des patients avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie et dans 20% des cas une radiothérapie métabolique. La médiane de survie sans progression (critère principal) a été plus longue dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo (11,04 mois versus 4,60 mois,  $p < 0,001$ ), soit un gain absolu de 6,44 mois en faveur d'évérolimus. Le pourcentage de réponse objective composé uniquement des réponses partielles n'a pas différencié entre les deux groupes : 4,8% dans le groupe évérolimus versus 2,0% dans le groupe placebo. La stabilisation de la maladie a été notée chez 72,9% des patients du groupe évérolimus versus 50,7% des patients du groupe placebo. L'allongement de la médiane de survie sans progression en faveur d'évérolimus est également présente dans les sous-groupes avec et sans chimiothérapie. La survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (24,6% de décès notés dans chacun des deux groupes, HR= 1,05 IC95 [0,71 ; 1,55];  $p=0,594$ ). On ne disposait pas de données de qualité de vie. Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été plus fréquents avec l'évérolimus (17,6% vs 3,4%). Il en est de même pour les effets indésirables en particulier digestifs : stomatite grade 3 (6,9% vs 0%), diarrhée grade 3 (3,4% vs 0%).

**L'avis du 18/03/2012 précisait que « la DGS souhaite que le laboratoire fournisse les données permettant d'évaluer l'impact d'AFINITOR à partir d'un registre des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte, comparativement aux autres traitements. Ces données devront permettre de décrire l'évolution des patients traités en termes de morbi-mortalité à deux ans. »**

### **3.1.2 Données relatives à l'étude post-inscription observationnelle sollicitée par la Commission**

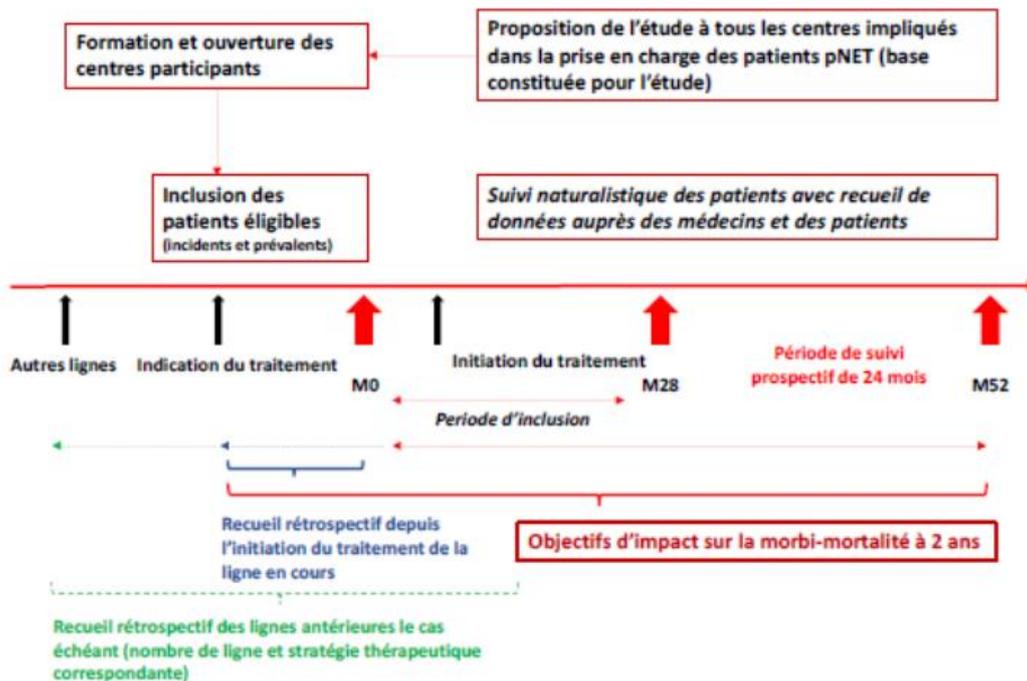
#### **Objectif et schéma de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective (partiellement rétrospective) et multicentrique, réalisée en France au cours de 24 mois à partir d'une cohorte historique issue d'un registre.

L'objectif principal était de décrire l'évolution, en vie réelle, des patients traités (thérapies ciblées et autres traitements) pour une tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable ou métastatique, bien différenciée avec progression de la maladie chez l'adulte, en termes de morbi-mortalité à 2 ans.

Les objectifs secondaires ont été de décrire les caractéristiques de la population rejointe et la prise en charge (types de traitement, schémas thérapeutiques et modalités de prescription) des patients traités pour une tumeur neuroendocrine du pancréas non résécable ou métastatique, bien différenciée avec progression de la maladie chez l'adulte.

L'étude a été réalisée chez des patients de plus de 18 ans traités par une thérapie ciblée (sunitinib, évérolimus), ou par d'autres traitements (interféron, ou radiothérapie métabolique, ou chimiothérapie ou analogue de la somatostatine). Aucune consultation n'a été imposée par le protocole de cette étude observationnelle, les modalités de suivi et de traitement sont restées à l'appréciation du médecin.



Deux groupes de patients ont été constitués à partir du registre :

- le groupe « **thérapies ciblées** » (N=55), 2 sous-groupes : évérolimus (32/55), sunitinib (23/55)
- le groupe « **autres traitements** » (N=79), 4 sous-groupes de traitements les plus fréquemment prescrits : chimiothérapie (50/79), analogues de la somatostatine (28/79), interféron-alpha, radiothérapie métabolique (1/79).

Les principaux critères d'évaluation ont été :

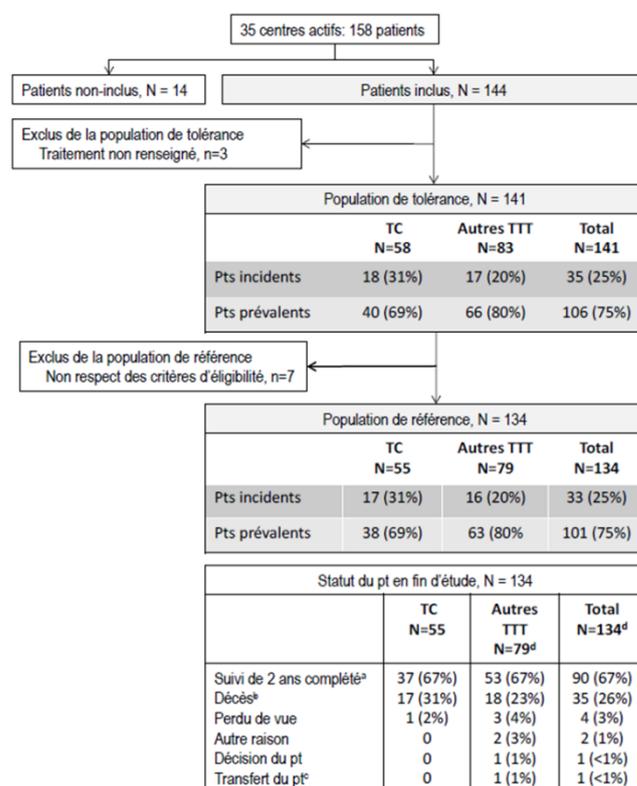
- **Taux de survie sans progression à 2 ans** : le délai entre l'initiation du traitement et la date de la première progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause.
- **Taux de survie globale à 2 ans** : le délai entre l'initiation du traitement et le décès quelle qu'en soit la cause.
- **Tolérance des traitements** : les arrêts de traitements et leurs motifs, les événements indésirables et les complications.

Les analyses ont été principalement réalisées sur 2 populations d'analyse :

- La **population de tolérance** qui comprend l'ensemble des patients inclus dans l'étude ayant reçu au moins une dose du traitement documentée (la date d'initiation renseignée) dans le cadre du suivi prospectif de l'étude (thérapie ciblée ou autre traitement).
- La **population de référence** qui inclut les patients répondant aux critères d'éligibilité et ayant reçu au moins une dose du traitement documentée au cours du suivi prospectif dans le cadre de l'étude (thérapie ciblée ou autre traitement).

## Population de l'étude

Trente-cinq centres ont recruté 144 patients entre le 12/05/2015 et le 18/09/2017. Parmi eux, 3 patients ont été exclus de la population de tolérance (traitements non renseignés) et 7 patients car ils ne respectaient pas les critères d'éligibilité. La population de tolérance est donc de 141 patients et la population de référence de 134 patients.



Parmi les patients de la population de référence (N=134), 90 (67%) ont terminé le suivi à 2 ans. Le suivi s'est arrêté avant la fin des 2 ans prévus pour 43 patients, principalement suite à un décès (35 patients), après progression de la maladie (28 patients) ou survenue d'un EI (7 patients) ou car perdus de vue (8 patients).

À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 65,3 ans, 60% étaient des hommes. Un total de 93 (69,0%) patients avaient au moins un antécédent/comorbidité, définies comme comorbidités d'intérêt pour 81 (60,5%) patients : maladie pulmonaire, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie. Les comorbidités les plus fréquemment rapportées étaient l'hypertension artérielle (48 [35,8%] patients), le diabète (48 [35,8%] patients), généralement de type II (41[85,4%] des patients diabétiques), et l'hypercholestérolémie (14 [10,5%] patients). À noter que ces trois comorbidités étaient légèrement plus fréquentes chez les patients sous/initiant une thérapie ciblée à l'inclusion. Plus de 70% des patients étaient traités pour leurs antécédents ou comorbidités rapportées. La majorité avait un indice de performance ECOG  $\leq$  1.

### Ancienneté de la maladie

L'ancienneté (médiane) de la maladie était plus élevée chez les patients recevant une thérapie ciblée à l'inclusion comparée à celle des patients recevant un autre traitement. Les patients sous/débutant un traitement autre qu'une thérapie ciblée à l'inclusion étaient plus fréquemment atteints d'une tumeur métastatique au moment de leur diagnostic.

### Traitements reçus ou en cours

À l'inclusion, 75 (56%) patients de la population de référence avaient reçu des traitements anticancéreux locorégionaux, et ce, quel que soit le groupe considéré. **Les patients traités par une thérapie ciblée à l'inclusion avaient majoritairement déjà reçu au moins une ligne de traitement antérieur (85,5%) et plus d'un quart d'entre eux avaient reçu jusqu'à au moins 3 lignes de traitement antérieur.**

Parmi les patients sous/débutant une thérapie ciblée, le traitement à l'inclusion était l'évérolimus pour 32 [58,2%] patients et le sunitinib pour 23 [41,8%] patients. Les autres traitements à l'inclusion ont été principalement des chimiothérapies (temozolomide : 23 [29,1%] patients, capécitabine : 21 [26,6%] patients, 5-FU : 15 [19,0%] patients ; streptozocine : 10 [12,7%] patients) et des analogues de la somatostatine (lanréotide : 23 [29,1%] et octréotide : 5 [6,3%] patients).

Les thérapies ciblées étaient plus fréquemment prescrites en monothérapie (chez plus de 70% des patients) à des doses en adéquation avec le résumé des caractéristiques du produit. Lorsqu'elles étaient prescrites en association, c'était avec des analogues de la somatostatine

## Résultats

### → Survie sans progression (PFS) à 2 ans

Dans la population de référence, la durée médiane de survie sans progression de la maladie a été estimée à 12,6 mois (IC<sub>95%</sub> [8,4 ;16,5]). Le taux de survie à 2 ans estimé à 25,7% (ET : 5,2% ; IC<sub>95%</sub> [16,2 ; 36,2]).

Un patient parmi les 134 inclus a progressé avant son entrée dans l'étude et a donc été considéré manquant pour l'analyse de la PFS. De plus, 66 patients ont été censurés (2 perdus de vue et 64 patients pour d'autres raisons). L'événement a donc été rapporté pour 67 patients comprenant 62 progressions de la maladie et 5 décès.

Dans le groupe « thérapie ciblée » la médiane de survie sans progression a été estimée à 8,2 mois (IC<sub>95%</sub> [5,6 ; 16,5]) avec un taux de survie à 2 ans de 19,9% (IC<sub>95%</sub> [9,2 ;33,4]) versus 14,2 mois (IC<sub>95%</sub> [9,5 ; 20,4]) avec un taux de survie à 2 ans de 29,0% (IC<sub>95%</sub> [14,7 ;45,0]) dans le groupe « Autres traitements ».

Dans le sous-groupe, évérolimus (N=32) / sunitinib (N=23), le taux de survie à 24 mois a été de 26,5% pour évérolimus vs 19,3% pour sunitinib.

### → Survie globale à 2 ans

Une estimation de la survie globale a été également réalisée post-hoc à partir de la date du diagnostic de la maladie : la durée médiane a été de 176 mois (190 mois en cas de thérapie ciblée en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne). Les données de la SG ont été renseignées pour l'ensemble des patients de la population de référence (N=134). L'événement d'intérêt (décès) a été renseigné pour 38 patients (96 censures dont 4 perdus de vue, 92 pour d'autres raisons). La durée médiane de SG n'a pas pu être estimée pour les sous-groupes d'étude.

## Résultats des objectifs secondaires

### → Caractéristiques des patients

cf. Population de l'étude.

### → Prise en charge des patients

Le nombre de lignes de traitement principal sur le parcours de soin du patient a différé entre les deux groupes de l'étude : les patients sous/débutant une thérapie ciblée recevaient plutôt 3 ou 4 lignes de traitement sur l'ensemble de leur parcours de soin alors que ceux sous/initiant une chimiothérapie recevaient plutôt une ou 2 lignes de traitement (> 20% pour ces lignes).

Au cours du suivi prospectif, les patients ont reçu en moyenne 2 lignes de traitement avec parfois des modifications de traitement. A la fin de l'étude, 69 patients (population de référence) ont reçu une thérapie ciblée, 49 l'évérolimus et 35 le sunitinib. Ces thérapies ciblées ont été généralement prescrites en monothérapie (40 sur 49 patients recevant l'évérolimus et 29 sur 35 patients recevant le sunitinib ou en association avec des analogues de la somatostatine (évérolimus : 11/49 patients et sunitinib 7/35 patients).

Le traitement a été modifié au cours des 2 ans de suivi prospectif pour 83,6% de patients (112/134).

## 3.2 Profil de tolérance

### 3.2.1 Données de l'étude post-inscription OPALINE

Des effets indésirables conduisant à un arrêt définitif du traitement ont été rapportés chez 22 (30,1%) patients qui ont reçu au moins une fois au cours de l'étude une thérapie ciblée et chez 22 (17,9%) patients qui ont reçu au moins une fois au cours de l'étude un autre traitement ; 78,3% des patients recevant sunitinib n'ont pas changé de dose au cours du suivi ; 50,0% des modifications de dose ont été des diminutions ; 2 des 3 diminutions étaient consécutives à un effet indésirable.

Les événements indésirables liés au traitement pour évérolimus (N=32) ont été des inflammations de la muqueuse (9 patients), des diarrhées (6 patients) et des stomatites aphteuses (6 patients).

Des EIG de grade 3 suspectés d'être liés au traitement ont été rapportés pour évérolimus : inflammation de la muqueuse, un érythème, une urticaire, un événement fébrile, une pneumopathie, une thrombose veineuse et une algoneurodystrophie.

Aucun EI ayant entraîné le décès des patients n'est survenu sous un traitement par thérapie ciblée.

### 3.2.2 Données du RCP

Selon le RCP, le profil de tolérance est issu des données regroupées de 2 879 patients traités par AFINITOR (évérolimus) dans 11 études cliniques, incluant 5 études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et six études en ouvert de phase I et de phase II, liées aux indications approuvées. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence  $\geq$  1/10) issus des données regroupées de tolérance ont été (par ordre décroissant) : stomatite, rash, fatigue, diarrhées, infections, nausées, diminution de l'appétit, anémie, dysgueusie, pneumopathie, œdèmes périphériques, hyperglycémie, asthénie, prurit, diminution du poids, hypercholestérolémie, épistaxis, toux et céphalées.

Les effets indésirables de grades 3-4 les plus fréquents (fréquence  $\geq$  1/100 à  $<$  1/10) ont été : stomatite, anémie, hyperglycémie, infections, fatigue, diarrhées, pneumopathie, asthénie, thrombopénie, neutropénie, dyspnées, protéinurie, lymphopénie, hémorragie, hypophosphatémie, rash, hypertension, pneumonie, augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et diabète sucré. Les grades suivent la classification CTCAE version 3.0 et 4.03.

Le RCP précise également que dans les cas rapportés au cours des études cliniques et les rapports de pharmacovigilance relatifs à la notification spontanée, l'évérolimus a été associé aux événements suivants :

- **des notifications d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales) et de protéinurie.**
- **des cas d'aménorrhée** (aménorrhée secondaire et autres irrégularités menstruelles)
- **des angioœdèmes** (sans utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA).

- **des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment un cas d'issue fatale.** La réactivation d'infections est un effet attendu pendant les phases d'immunosuppression.
- **Risques d'infections :**
  - **Des cas de pneumopathie non infectieuse** : la pneumopathie non infectieuse est un effet de classe des dérivés de la rapamycine, y compris l'évérolimus. Des pneumopathies non infectieuses (y compris maladie pulmonaire interstitielle) ont été fréquemment rapportées chez des patients traités par AFINITOR. Certains cas ont été sévères et, en de rares occasions, une issue fatale a été observée... Les infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) (PPJ/PPC) devraient être exclues dans le cadre du diagnostic différentiel de pneumopathie non infectieuse.
  - **Autres infections** : l'évérolimus du fait de ses propriétés immunosuppressives peut prédisposer les patients aux infections bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires, comprenant les infections par des agents pathogènes opportunistes. **Des infections localisées et systémiques, incluant des pneumonies, d'autres infections bactériennes, des infections fongiques invasives telles qu'aspergillose, candidose ou PPJ/PPC et les infections virales, notamment des cas de réactivation d'hépatite virale B, ont été décrites chez des patients traités par évérolimus (AFINITOR).** Certaines de ces infections ont été sévères (conduisant, par exemple, à une septicémie, une insuffisance respiratoire ou hépatique) et parfois d'issue fatale. Les médecins et les patients doivent être conscients du risque accru d'infection... **Des cas de PPJ/PPC, dont certains avec une issue fatale, ont été rapportés chez des patients qui recevaient l'évérolimus.**

Cas de personnes âgées : 37 % des patients traités par AFINITOR avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant d'un effet indésirable (EI) ayant entraîné l'arrêt du traitement a été supérieur chez les patients de 65 ans et plus (20 % vs 13 %). Les EI les plus fréquents en cause ont été les pneumopathies (y compris pneumopathies interstitielles), les stomatites, la fatigue et les dyspnées.

### 3.2.3 Données du plan de gestion des risques (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>- Interaction avec les inhibiteurs/ inducteurs/ et substrats du cytochrome CY3A4 et des inhibiteurs/ inducteurs et substrats du Pgp</li> <li>- Interaction avec l'exémestane</li> <li>- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : augmentation du risque d'apparition d'angioedème</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>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibilité d'apparition de tumeurs bénignes ou malignes</li> <li>- 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)</li> <li>- 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)</li> <li>- Différences entre les patients traités pour un cancer du sein par évérolimus seul et évérolimus en association avec exemestane (domaine oncologique uniquement)</li> <li>- Administration de médicaments cytotoxiques (comme la chimiothérapie) juste avant l'évérolimus (domaine oncologique uniquement)</li> </ul>

Données issues du PGR de l'avis AFINITOR (évérolimus) du 10/07/2019.

## 3.3 Modification du parcours de soins

AFINITOR (évérolimus) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

## 4. Discussion

La réévaluation d'AFINITOR (évérolimus) à la demande de la Commission (et de la DGS) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien ou moyennement différenciées, avec progression de la maladie est faite sur la base d'une étude observationnelle réalisée à partir d'une cohorte historique (OPALINE). L'étude OPALINE est une étude observationnelle, descriptive, prospective avec un suivi de 2 ans, multicentrique, réalisée en France entre 2015 et 2017. Les patients inclus (N=134) avaient une TNE pancréatique non résécable ou métastatique, dont seulement 23 traités par AFINITOR (évérolimus). La survie médiane sans progression à 2 ans a été de 19,9%, IC95% [9,2 ; 33,4] chez les patients traités par sunitinib et évérolimus versus

29,0%, IC95% [14,7 ; 45,0] dans le groupe « Autres traitements ». La survie globale médiane calculée à partir de l'instauration de la ligne actuelle a été de 46 mois (34 mois sous thérapie ciblée). Une estimation de la survie globale a été également réalisée en post-hoc à partir de la date du diagnostic de la maladie : la durée médiane a été de 176 mois (190 mois en cas de thérapie ciblée en première ou deuxième ligne). Elle a été plus faible chez les patients recevant une thérapie ciblée (SUTENT ou évérolimus) ce qui pourrait s'expliquer par le fait que ces traitements ont été administrés en lignes plus tardives.

Ces données doivent être interprétées en tenant compte notamment du fait que les effectifs sont faibles, et que les patients sous/débutant une thérapie ciblée à l'inclusion avaient déjà reçu plusieurs lignes de traitement. Ces patients sont donc plus avancés dans leur parcours de soin comparativement à ceux sous/débutant un autre traitement à l'inclusion. On ne dispose pas de données exploitables pour l'évérolimus sur la morbi-mortalité et les données présentées ne permettent pas de comparer entre eux les traitements disponibles du fait de la méthodologie de cette étude.

Au total, ces nouvelles données ne permettent pas de mieux préciser la place de l'évérolimus (AFINITOR) au regard des alternatives, et aucune conclusion solide ne pouvant être tirée.

Le profil de toxicité de l'évérolimus est en revanche confirmé (gravité et fréquence).

Ces données ne sont donc pas de nature à modifier les conclusions de la Commission rendus dans l'avis du 28/03/2012. **Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de AFINITOR (évérolimus) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

AFINITOR (évérolimus) reste un traitement de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> intention dans le traitement des tumeurs neuroendocrines non résécables ou métastatiques, bien ou moyennement différenciées chez l'adulte.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les traitements décrits au paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont des affections qui engagent le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée stabilisatrice et/ou réductrice de la tumeur.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'évérolimus reste important.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>nde</sup> intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

### → Intérêt de santé publique

Rappel de l'avis du 28/03/20112 : « Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III, un impact théorique modéré peut être attendu de l'évérolimus en termes de réduction de la morbidité. De plus, aucune amélioration de la survie globale n'a pu être observée. L'impact attendu sur la réduction de la mortalité est en effet difficilement appréciable dès lors que la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de l'analyse et de la permutation de traitement permise chez les patients présentant une progression documentée de la maladie. Par ailleurs, aucune donnée de qualité de vie n'est disponible. La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique est acceptable. Il n'est pas attendu d'impact sur le système de santé. La spécialité AFINITOR n'est donc pas susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, compte-tenu du nombre restreint de patients concernés, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AFINITOR dans cette indication. » **Dans la mesure ou la réponse supplémentaire de AFINITOR (évérolimus) au besoin de santé publique identifiée reste indéterminée, cette conclusion n'est pas modifiée.**

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AFINITOR (évérolimus) 5 et 10 mg reste important dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de AFINITOR (évérolimus) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

### → Taux de remboursement : 100%.

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des limites méthodologiques importantes de l'étude post-inscription OPALINE qui ne permettent pas de comparer l'efficacité en termes de survie sans progression de l'évérolimus (AFINITOR) à celle du sunitinib ou à celle des autres alternatives ; cette étude ne répond donc pas aux attentes de la Commission,
- de l'absence de bénéfice supplémentaire attendu sur la survie globale par rapport à ces alternatives,
- de l'absence de donnée sur la qualité de vie,
- et du profil de tolérance médiocre de l'évérolimus,

la Commission considère désormais qu'AFINITOR (évérolimus) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques et bien différenciées.

## 5.5 Population cible

La population cible de AFINITOR (évérolimus) n'est pas modifiée par les nouvelles données. Pour rappel, selon l'avis du 28/03/2012 rendu pour AFINITOR (évérolimus), le nombre de patients atteints

de tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résécables ou métastatiques bien différenciées chez l'adulte serait donc de l'ordre de 150 patients par an.

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication (tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET), non résécables ou métastatiques bien différenciées chez l'adulte), la posologie et la durée de traitement.