



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

13 janvier 2010

**AFINITOR 5 mg, comprimé**  
**Boîte de 30 (CIP : 3962811)**  
**AFINITOR 10 mg, comprimé**  
**Boîte de 30 (CIP : 3962828)**

**Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS**

évérolimus

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Code ATC : L01XE10

Médicament orphelin (5 juin 2007)

Date de l'AMM centralisée : 3 août 2009

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

évérolimus

### 1.2. Originalité

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* –cible de la rapamycine chez les mammifères) dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus inhibe la croissance et la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires.

### 1.3. Indication

« Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. »

### 1.4. Posologie

« La dose recommandée est 10 mg d'évérolimus une fois par jour par voie orale. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XE :	inhibiteurs de protéine tyrosine kinase
L01XE10 :	everolimus

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### A. Inhibiteurs de la tyrosine kinase ciblé VEGF (TKI-VEGFR)

- SUTENT (sunitinib) indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques
- NEXAVAR (sorafénib) indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.

#### B. Inhibiteur de protéines kinases

TORISEL (temsirolimus) indiqué en traitement de première intention du carcinome rénal avancé chez les patients présentant au moins 3 des 6 facteurs de risque pronostique

#### C. Anticorps monoclonal

- AVASTIN (bevacizumab) indiqué en association à l'interféron alfa-2a, dans le traitement de première ligne des patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique

#### D. Cytokines

- ROFERON-A (interféron alfa-2a) indiqué dans le traitement du cancer du rein à un stade avancé
- PROLEUKIN (aldesleukine) indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance d'AFINITOR ont été évaluées dans une étude pivot CRAD001C2240 (Record 1)<sup>1</sup>.

Il s'agissait d'une étude comparative, randomisée en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'AFINITOR 10 mg par jour versus placebo, tous deux associés à un traitement symptomatique optimal, chez les patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé sous inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) du VEGFR<sup>2</sup> (sunitinib et/ou sorafénib).

Le traitement symptomatique optimal pouvait comporter notamment des analgésiques, des hormones stéroïdiennes, des transfusions ainsi qu'une radiothérapie palliative.

Principaux critères d'inclusion :

- âge  $\geq$  18 ans
- diagnostic histologique ou cytologique de carcinome rénal métastatique à cellules claires ou mixte à composante claire
- les patients devaient avoir une progression de la maladie sous traitement par inhibiteur tyrosine kinase du VEGFR (sunitinib et/ou sorafénib) ou dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Les patients pouvaient avoir été traités par l'une ou l'autre des 2 molécules ou les deux
- un traitement antérieur par cytokines (comme IL-2 ou Interféron) ou/et par inhibiteur du VEGF-ligand (par exemple bévacicumab) était autorisé
- les patients devaient avoir au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST, confirmée par l'examen clinique ou évaluée par tomographie par ordinateur (scanner) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM).
- indice de performance selon l'échelle Karnofsky  $\geq$  70%
- espérance de vie  $\geq$  6 mois

Principaux critères de non inclusion :

- traitement concomitant par chimiothérapie, immunothérapie ou radiothérapie ou au cours des 4 semaines précédant l'inclusion
- traitement par inhibiteur de mTOR
- hypersensibilité connue à AFINITOR ou à une autre rapamycine (sirolimus, temsirolimus) ou à l'un de ses excipients
- métastases cérébrales non traitées ou traitées dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude
- autre tumeur maligne au cours des 3 dernières années à l'exception des cancers cutanés autre qu'un mélanome et d'un cancer in situ du col de l'utérus

Le critère principal était la survie sans progression définie par le délai entre la randomisation et la date de la première progression de la maladie documentée ou du décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- survie globale définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause
- le pourcentage et la durée de réponse objective (complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST<sup>3</sup>)

<sup>1</sup> Motzer and al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 ;372(9637):449-56

<sup>2</sup> Vascular Epidermal Growth Factor Receptor

<sup>3</sup> Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales

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

- la tolérance
- la qualité de vie (questionnaire QLQ-C30) et les symptômes associés à la maladie.

## Résultats :

Au total, 416 patients ont été randomisés dans un rapport 2:1 pour recevoir AFINITOR (n=277) ou le placebo (n= 139). L'âge médian des patients était de 61 ans. Environ 90% des patients avaient un indice de Karnofsky (IK) supérieur à 80%.

Plus de 95% des patients avaient subi une néphrectomie totale ou partielle ; 74% avaient reçu un seul TKI-VEGFR : sunitinib (45% des cas), sorafénib (29%) ; et 10% avaient également été traités par bévécizumab.

Dans 85% des cas, les patients avaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification MSKCC<sup>4</sup>. Les patients à haut risque représentaient 15% des cas dans chaque groupe.

Les résultats disponibles sont issus d'une deuxième analyse intermédiaire (réalisée après 266 événements sur la survie sans progression).

Tableau 1 : Résultats en termes de survie sans progression

Population	n	AFINITOR n=277	Placebo n=139	Hazard ratio	Valeur de p
		Médiane de survie sans progression en mois			
Tous les patients Evaluation centrale indépendante en aveugle	416	4,9 (4,0-5,5)	1,9 (1,8-1,9)	0,33 (0,25-0,43)	<0,0001
<i>Groupe pronostique MSKCC</i>					
Risque faible	120	5,8 (4,0-7,4)	1,9 (1,9-2,8)	0,31 (0,19-0,50)	<0,0001
Risque intermédiaire	235	4,5 3,8-5,5	1,8 1,8-1,9	0,32 0,22-0,44	<0,0001
Risque élevé	61	3,6 (1,9-4,6)	1,8 (1,8-3,6)	0,44 (0,22-0,85)	0,007

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 4,9 mois dans le groupe AFINITOR versus 1,9 mois dans le groupe placebo (HR = 0,33 [IC95% : 0,25 -0,43] ; p<0,001<sup>5</sup>). La différence de médiane de survie sans progression est de 3 mois. Mais cette valeur est vraisemblablement surestimée compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle).

---

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.

<sup>4</sup> Les 3 facteurs de risque corrélés à la survie sont :

- score de Karnofsky < 80%
- hémoglobémie inférieure à la limite inférieure de la normale
- calcémie corrigée  $\geq$  10 mg /dL

Score risque faible (aucun facteur)

Score risque intermédiaire ( $\leq$  2 facteurs)

Score risque élevé (présence de 3 facteurs)

<sup>5</sup> La valeur requise pour le test de significativité de l'analyse intermédiaire était p=0,005747

Une réponse tumorale partielle a été observée chez 5 patients (2%) traités par AFINITOR et chez aucun patient recevant le placebo. Le pourcentage de stabilisation la maladie a été de 66,8% versus 32,4%.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (HR = 0,87 [IC95% 0,65-1,17] ; p = 0,177).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la qualité de vie et l'évaluation des symptômes associés à la maladie.

Au vu des résultats de la deuxième analyse intermédiaire, l'étude a été arrêtée sur recommandation du comité de surveillance des données et les patients qui étaient randomisés pour le placebo ont alors reçu AFINITOR.

### **3.1. Tolérance**

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 7% dans le groupe AFINITOR et 0% dans le groupe placebo.

Parmi les événements indésirables rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe AFINITOR, on note une pneumopathie 9,9% dont 2,2% de grade 3 (vs 0% dans le groupe placebo), une hyperglycémie 12% dont 6,2% de grade 3 (vs 2,2% dont 1,5% de grade 3 dans le groupe placebo), une hypercholestérolémie 20,1% dont 3,3% de grade 3 (vs 2,2% dont 0% de grade 3 dans le groupe placebo), une hypertriglycéridémie 14,6% dont 1,1% de grade 3 (vs 2,2% dans le groupe placebo) et une élévation de la créatininémie 9,5% dont 1,1% de grade 3 (vs 0% dans le groupe placebo).

### **3.2. Conclusion**

L'efficacité et la tolérance d'AFINITOR ont été évaluées dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, tous deux associés à un traitement symptomatique optimal, chez 416 patients atteints d'un cancer du rein métastatique ayant progressé sous inhibiteurs de la tyrosine kinase (sunitinib et/ou sorafénib). Trois quarts des patients étaient en échec à un seul inhibiteur de la tyrosine kinase.

Les résultats disponibles sont ceux d'une deuxième analyse intermédiaire prévue au protocole.

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été 4,9 mois dans le groupe AFINITOR versus 1,9 mois dans le groupe placebo, p<0,001. La différence de médiane de survie sans progression est de 3 mois. Mais cette valeur est vraisemblablement surestimée compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur :

- le pourcentage de réponse objective (réponse complète + réponse partielle).
- la survie globale (HR = 0,87 [IC95% 0,65-1,17] ; p = 0,177).
- la qualité de vie et l'évaluation des symptômes associés à la maladie.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été plus fréquents dans le groupe AFINITOR que dans le groupe placebo (7% vs 0%). Les événements indésirables plus fréquents dans le groupe AFINITOR ont été principalement des pneumopathies (10% vs 0%), une hyperglycémie (12% vs 2%) et une dyslipidémie.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le cancer du rein est une affection grave qui engage le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité / effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ;

Intérêt de santé publique attendu :

En France, le fardeau de santé publique représenté par le cancer du rein peut être considéré comme modéré (environ 8 000 nouveaux cas en 2005). En termes de mortalité, il représente 2,5% de l'ensemble des décès par cancer . Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un cancer du rein avancé et susceptible de bénéficier d'un traitement par AFINITOR en seconde ou troisième ligne de traitement ne peut être que faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III, à l'issue d'une analyse intermédiaire des données, seul 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 difficilement appréciable compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude pivot et de la permutation de traitement permise chez les patients présentant une progression documentée de la maladie. Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude pivot.

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, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour AFINITOR dans cette indication.

Le service médical rendu est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement du cancer du rein avancé en échec à une thérapie ciblée anti-VEGF, AFINITOR apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif d'un traitement chez des patients au stade avancé est l'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie.

Les patients présentant un cancer du rein avancé sont traités en fonction des critères pronostiques du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). En situation de faible risque pronostic les traitements de première ligne sont : les cytokines (aldesleukine ou interféron alfa)<sup>6 7</sup> pour les patients ayant un site métastatique et un indice de Karnofsky > 80%. L'alternative est le sunitinib ou l'association bevacizumab + interféron alfa.

<sup>6</sup> Méjean A et al. Tumeurs du rein. Progrès en urologie 2004 ; 14 : 997-1035

En situation de pronostic intermédiaire, les traitements proposés sont : le sunitinib ou l'association bevacizumab + Interféron alfa.

En situation de mauvais pronostic, le traitement recommandé est le temsirolimus.

En deuxième ligne thérapeutique après échec des cytokines : le sorafenib ou le sunitinib.

Aucun schéma thérapeutique n'a montré son efficacité dans une étude de phase III après échec des TKI-VEGFR ou de l'association bevacizumab + interféron alfa. Aucun schéma thérapeutique n'a montré son efficacité en troisième ligne.

AFINITOR constitue un traitement de deuxième ou troisième ligne du cancer du rein métastatique en échec à une thérapie ciblée anti-VEGF (sunitinib, sorafénib, bévacizumab).

#### 4.4. Population cible

La population cible d'AFINITOR chez les patients atteints d'un cancer du rein au stade avancé (localement avancé et/ou métastatique) ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF (sunitinib, sorafénib, bevacizumab) peut être estimée à partir des données suivantes :

- En France le cancer du rein représente en 2005 environ 8 000 nouveaux cas par an<sup>8</sup>.
- Le carcinome rénal représente 85% des cancers du rein soit 6 800 cas par an<sup>9</sup>
- Environ 50% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique et un tiers des patients initialement diagnostiqués à un stade à un stade localisé évoluent vers un stade avancé ou métastatique (avis d'experts).

Ainsi, le nombre de patients au stade avancé représente 5 440 patients par an en première ligne.

Estimation du nombre de patients en échec de thérapies ciblées anti-VEGF en 2<sup>ème</sup> ligne :

- 62% des patients de 1<sup>ère</sup> ligne sont traités par sunitinib (soit 3373 patients) et 51% des patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne recevront un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne<sup>10</sup> : 1 720 patients par an sont éligibles à un traitement de deuxième ligne après échec du sunitinib.
- 11% des patients de 1<sup>ère</sup> ligne sont traités par bevacizumab (soit 598 patients) et 51% des patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne recevront un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne<sup>10</sup> : 305 patients par an sont éligibles à un traitement de deuxième ligne après échec du bevacizumab.

Environ 2 000 patients par an sont donc éligibles à un traitement de deuxième ligne après échec de sunitinib ou bevacizumab.

Environ 37% des patients de deuxième ligne recevront un traitement de troisième ligne<sup>10</sup>, soit environ 760 patients par an.

La population cible d'AFINITOR dans l'indication AMM peut être estimée à 2 760 patients par an.

---

<sup>7</sup> Pouessel D, Culine S. Targeted therapies in metastatic renal cell carcinoma : the light at the end of the tunnel. *Exp Rev Anticancer Ther* 2006 ; 6 : 1761-7

<sup>8</sup> Belot and al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'épidémiologie et de Santé publique* 56 (2008) 159-175.

<sup>9</sup> EMEA – public summary of positive opinion for orphan designation of sunitinib for the treatment of renal cell carcinoma

<sup>10</sup> Etude prospective sur les patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires localement avancé ou métastatique. TNSD Healthcare pour Novartis Pharma. Février 2009



#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

##### 4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

##### 4.5.2. Taux de remboursement : 100%