

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**AFINITOR** (évérolimus), inhibiteur de la tyrosine kinase**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique****L'essentiel**

- ▶ AFINITOR a l'AMM dans les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie.
- ▶ Compte tenu d'une amélioration de la survie sans progression par rapport au placebo, mais sans impact sur la survie globale, le progrès thérapeutique qu'il apporte est mineur.

Indication préexistante

- AFINITOR était déjà indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé en échec à une thérapie ciblée anti-VEGF.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNET) sont généralement considérées comme indolentes et une simple surveillance peut se justifier, notamment dans les formes localisées, bien différenciées et de petite taille. La chirurgie est le traitement de choix, y compris pour les métastases hépatiques. D'autres traitements peuvent être envisagés sur les métastases hépatiques, notamment la (chimio)-embolisation artérielle hépatique, l'ablation par radiofréquence ou l'injection d'éthanol.
- Les tumeurs non résécables, localement avancées ou métastatiques, en progression, représentent un sous-ensemble de mauvais pronostic dont l'espérance de vie est de 1 à 3 ans. Le traitement habituel est une association à base d'anthracyclines type protocole doxorubicine - streptozocine. Récemment, le sunitinib (SUTENT) a obtenu une AMM dans le traitement des pNET dans une indication proche de celle d'AFINITOR. Cependant, le faible niveau de preuve d'efficacité du sunitinib n'a pas permis de le situer vis-à-vis des traitements actuellement disponibles
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
AFINITOR, ayant démontré son efficacité en termes de survie sans progression, constitue une nouvelle option thérapeutique des pNET d'origine pancréatique, non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie.
Des recommandations françaises le placent en seconde intention après les traitements définis ci-dessus. D'autres recommandations le placent en première ligne, notamment chez des patients avec comorbidités chez lesquels la chimiothérapie ne pourrait être envisageable.

Données cliniques

L'évérolimus a été comparé en double aveugle au placebo dans une étude randomisée chez 410 patients ayant une tumeur neuroendocrine du pancréas avancée bien ou moyennement différenciée et non résécable.

Les patients avaient un âge médian de 58 ans et leur tumeur était de type bien différencié dans 83 % des cas. La moitié des patients avaient reçu une chimiothérapie et 20 % une radiothérapie métabolique. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), définie par le délai entre la randomisation et la date de la première progression documentée de la maladie ou du décès, quelle qu'en soit la cause.

- Dans le groupe évérolimus par rapport au groupe placebo :
 - La survie sans progression a été plus longue (médiane 11,04 mois *versus* 4,60 mois, $p < 0,001$), soit un gain absolu de 6,44 mois. Cet allongement de la médiane de survie sans progression en faveur de l'évérolimus est également constaté dans les sous-groupes avec et sans chimiothérapie.
 - Les réponses objectives, qui n'étaient que partielles, n'ont pas été statistiquement différentes (4,8 % *versus* 2,0 %).
 - La survie globale n'a pas été différente (décès : 24,6 % dans chacun des groupes).
- On ne dispose 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 l'incidence des effets indésirables, en particulier digestifs : stomatite grade 3 (6,9 % vs 0 %), diarrhée grade 3 (3,4 % vs 0 %).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AFINITOR est important.
- AFINITOR apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

