

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 février 2014****GIOTRIF 50 mg, comprimé pelliculé**

B/28 (CIP : 34009 275 659 3 9)

GIOTRIF 40 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 275 658 7 8)

GIOTRIF 30 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 275 657 0 0)

GIOTRIF 20 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 275 656 4 9)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	Afatinib
Code ATC (2013)	L01XE13 (inhibiteur de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. »

SMR	Le service médical rendu par GIOTRIF est important dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.
ASMR	GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.
Place dans la stratégie thérapeutique	GIOTRIF est un traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. En l'absence de comparaison, sa place vis-à-vis des autres inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles (gefitinib, erlotinib) reste à déterminer.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	25 septembre 2013 (procédure centralisée) ATU nominative préalable
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE13 afatinib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités GIOTRIF 20 mg, 30 mg, 40 et 50 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

L'afatinib, principe actif de GIOTRIF, est un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI). Il inhibe de façon irréversible les récepteurs de la famille ErbB.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par GIOTRIF doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être établi avant le début du traitement par GIOTRIF (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

La dose recommandée est de 40 mg une fois par jour.

Ce médicament doit être pris sans nourriture. Aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament (voir RCP).

Le traitement par GIOTRIF doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient (voir Tableau 1 du RCP).

Augmentation de la dose

Une augmentation de la dose jusqu'à 50 mg/jour au maximum peut être envisagée chez les patients qui tolèrent une dose de 40 mg/jour pendant les 3 premières semaines de traitement (c'est-à-dire absence de diarrhée, d'éruption cutanée, de stomatite et d'autres effets indésirables de grade CTCAE > 1). La dose ne doit pas être augmentée chez tout patient ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose.

La dose quotidienne maximale est de 50 mg.

Adaptation de dose en cas d'effets indésirables

Les effets indésirables symptomatiques (par exemple, diarrhée sévère/persistante ou effets indésirables cutanés) peuvent être pris en charge efficacement par une interruption du traitement et des réductions de dose ou par l'arrêt du traitement par GIOTRIF, comme indiqué dans le Tableau 1 du RCP. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCa), publiées en septembre 2010, indiquent que la stratégie thérapeutique des patients atteints d'un cancer bronchique inopérable doit être orientée, dès la 1ère ligne de traitement, en fonction de la présence ou de l'absence de la mutation EGFR au niveau tumoral.

Chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR, la chimiothérapie à base d'un sel de platine reste la référence.

En cas de mutation, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine-kinase. Les mutations du gène de l'EGFR sont présentes dans environ 10% des cancers bronchiques non à petites cellules ; la majorité de ces mutations géniques expriment la délétion de l'exon 19 ou la mutation de l'exon 21¹.

Deux inhibiteurs de tyrosine-kinase sont aujourd'hui indiqués en 1ère ligne de traitement chez les patients présentant une tumeur avec des mutations activatrices du gène de l'EGFR : le gefitinib (IRESSA), et l'erlotinib (TARCEVA). A ce jour, l'intérêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase a été établi vis-à-vis de la chimiothérapie à base d'un sel de platine, principalement en termes de survie sans progression et sans impact démontré sur la survie globale.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de GIOTRIF sont les médicaments qui peuvent être utilisés dans le traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
IRESSA (gefitinib) <i>Astrazeneca</i>	Oui	IRESSA est indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	4/11/2009	Important	En traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, IRESSA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à carboplatine plus paclitaxel. En traitement de 2ème ou 3ème ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, les données disponibles sont limitées : moins de 5% des patients inclus dans les deux études présentées avaient une tumeur présentant une mutation de l'EGFR. Par conséquent, la commission considère qu'IRESSA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la prise en charge habituelle.
TARCEVA (erlotinib) <i>Roche</i>	Oui	Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	06/12/2012	Important	En première ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.

06.2 Autres technologies de santé

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique non médicamenteuse.

► Conclusion

TARCEVA et IRESSA sont les comparateurs cliniquement pertinents de GIOTRIF.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	OUI (12/07/2013)	« GIOTRIF is a kinase inhibitor indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations as detected by an FDA-approved test. »
Europe	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte

- étude pivot LUX-LUNG 3 réalisée à une échelle internationale
- étude LUX-LUNG 6 réalisée exclusivement dans une population asiatique

Les résultats de ces deux études seront présentés dans ce document.

- une étude de phase II LUX-LUNG 2 (n=129), non comparative, réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC présentant une mutation de l'EGFR, traités par GIOTRIF en première ligne ou deuxième ligne de traitement. Compte tenu de l'hétérogénéité de la population incluse, les données de cette étude ne seront pas prises en compte.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude LUX-LUNG 3²

Etude ouverte randomisée ayant comparé GIOTRIF (afatinib) à une chimiothérapie à base de sels de platine (pemetrexed-cisplatine), chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), non pré-traités et dont la tumeur présente une mutation EGFR.

La chimiothérapie par pemetrexed-cisplatine étant l'association de référence pour les CBNPC d'histologie non épidermoïde (INCA 2010).

Les patients ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- L'afatinib, administré par voie orale une fois par jour à la dose de 40 mg,
- le pemetrexed, à la dose de 500 mg/m² associé au cisplatine 75 mg/m² administrés toutes les 3 semaines, avec un maximum de six cycles de traitement.

Les patients du groupe afatinib ont été traités jusqu'à progression de la maladie, déviation significative du protocole, refus du patient, ou apparition d'un événement indésirable jugé inacceptable par l'investigateur.

Les doses d'afatinib pouvaient être augmentées à 50 mg/jour à l'issue du premier cycle (c'est-à-dire après les 21 premiers jours de traitement) en l'absence de diarrhée, rash, stomatite attribuables au traitement quel que soit le grade de sévérité ou tout autre événement indésirable relié au traitement de grade ≥ 2 .

Principaux critères d'inclusion:

- adultes (≥ 18 ans) atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV d'histologie de type adénocarcinome,
- statut EGFR déterminé par un laboratoire centralisé à l'aide du kit Therascreen EGFR 29 mutation,
- tumeur mesurable selon les critères RECIST³,
- score de performance (PS) ECOG 0 ou 1,
- espérance de vie de plus de 3 mois.

² Réalisée entre le 17 août 2009 et le 9 février 2012 (date de fin de collecte pour la première analyse)

³ Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en : réponse complète (disparition des lésions cibles), réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre), progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre) et stabilisation

Principaux critères de non inclusion :

- traitement antérieur par chimiothérapie pour une rechute ou maladie métastatique d'un CBNPC,
- traitement antérieur par thérapie ciblée TKI anti-EGFR.

Le critère de jugement principal a été la survie sans progression, définie par la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de la première progression de la maladie ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause. L'évaluation était faite par un comité indépendant.

Les principaux critères de jugement secondaires ont été :

- le pourcentage de réponse objective, défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle, calculée à partir des meilleures réponses enregistrées depuis la randomisation jusqu'au début d'une ligne de traitement ultérieure ;
- la survie globale, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes confondues ;
- la durée de la réponse objective, calculée chez les patients répondeurs, à partir de la date à laquelle les critères de réponse complète/partielle ont été satisfaits pour la première fois jusqu'à la date de progression de la maladie ou de décès toute cause confondue ;
- la qualité de vie, évaluée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et son module poumon QLQ-LC13, en prenant en compte le pourcentage de patients avec amélioration de 3 symptômes suivants pré spécifiés : toux (question 1 du LC13), dyspnée (questions 3 à 5 du LC13, question 8 du C30) et douleur (questions 9 et 19 du C30, questions 10 à 12 du LC13), et le temps jusqu'à détérioration de ces symptômes ;
- la tolérance.

Résultats :

Un total de 345 patients a été randomisé dans l'un des 2 groupes de traitement selon un ratio 2 :1, avec 230 patients dans le groupe afatinib et 115, dans le groupe chimiothérapie associant du pemetrexed au cisplatine. Les patients en Europe représentaient 21% des patients randomisés.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables dans les 2 groupes de traitement :

- un âge moyen de 60,3 ans (\pm 10,1), dont 39% de patients de plus de 65 ans dans le groupe afatinib (versus 38% dans le groupe chimiothérapie),
- deux tiers de femmes (64% groupe afatinib versus 67% groupe chimiothérapie),
- deux tiers de patients n'ayant jamais fumé (67 versus 70%), et 29% d'anciens fumeurs (30 versus 28%),
- Un score de performance (PS) de 1 pour 61% des patients (60 versus 63%).

Sur le plan clinique, 89% des patients randomisés présentaient un CBNPC de stade IV (91% groupe afatinib versus 85% groupe chimiothérapie) et 11% un CBNPC de stade IIIb (9% versus 15%). Une majorité, (99%) des patients randomisés ont présenté au moins une atteinte métastatique (100 versus 98%) osseuse (45%) et/ou pleurale (44%). Les patients randomisés ont rapporté une gêne respiratoire (62% dans le groupes afatinib versus 60% dans le groupe chimiothérapie), une toux (44 versus 43%), une dyspnée (18 versus 17%), des troubles musculo squelettiques (40 versus 34%) avec des douleurs dorsales (13 versus 16%), des symptômes vasculaires (38 versus 33%), digestifs (37 versus 33%), nutritionnels (36 versus 28%).

Concernant les facteurs de stratification, dans chaque groupe de traitement :

- 40% des patients présentaient une mutation ponctuelle L858R de l'exon 21, et 49% une délétion de l'exon 19. Les 11% de patients restants (N =37) avec une mutation de l'EGFR autre que la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 ou la délétion de l'exon 19 n'ont pu être analysés séparément du fait de l'effectif faible et de l'hétérogénéité des mutations.
- 72% des patients étaient d'origine asiatique et 26% de type caucasien.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients – population randomisée

	GIOTRIF (afatinib)	CHIMIOTHERAPIE (Pemetrexed- cisplatine)	Total
Population randomisée [N(%)]	230 (100,0)	115 (100,0)	345 (100,0)
Sexe N(%)			
- Hommes	83 (36,1)	38 (33,0)	121 (35,1)
- Femmes	147 (63,9)	77 (67,0)	224 (64,9)
Age moyen [années] (±écart-type)	60,5 (10,1)	59,9 (10,0)	60,3 (10,1)
- <65 ans	140 (60,9)	71 (61,7)	211 (61,2)
- ≥65 ans	90 (39,1)	44 (38,3)	134 (38,8)
Origine ethnique [N(%)]			
- Blancs	61 (26,5)	30 (26,1)	91 (26,4)
- Asiatiques	166 (72,1)	83 (72,2)	249 (72,2)
- Autres	3 (1,3)	2 (1,7)	5 (1,4)
Tabac [N(%)]			
- N'ayant jamais fumé	155 (67,4)	81 (70,4)	236 (68,4)
- Ancien fumeur	70 (30,4)	32 (27,8)	102 (29,6)
- Fumeur	5 (2,2)	2 (1,7)	7 (2,0)
Histologie [N(%)]			
- Adénocarcinome	227 (98,7)	111 (96,5)	338 (98,0)
- Prédominance adénocarcinome	2 (0,9)	4 (3,5)	6 (1,7)
- Autre	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)
Score de performance [N(%)]			
- 0	92 (40,0)	41 (35,7)	133 (38,6)
- 1	138 (60,0)	73 (63,5)	211 (61,2)
- 2 ¹	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,3)
Stade de la maladie [N(%)]			
- IIIB	20 (8,7)	17 (14,8)	37 (10,7)
- IV	210 (91,3)	98 (85,2)	308 (89,3)
Nombre de sites métastatiques [N(%)]			
- 0	7 (3,0)	3 (2,6)	10 (2,9)
- 1	60 (26,1)	33 (28,7)	93 (27,0)
- 2	58 (25,2)	31 (27,0)	89 (25,8)
- ≥3	105 (45,7)	48 (41,7)	153 (44,3)
Localisation métastatique [N(%)]			
- Os	115 (50,0)	40 (34,8)	155 (44,9)
- Epanchement pleural	102 (44,3)	49 (42,6)	151 (43,8)
- Foie	38 (16,5)	13 (11,3)	51 (14,8)
- Cérébral	27 (11,7)	15 (13,0)	42 (12,2)
- Autre	163 (70,9)	79 (68,7)	242 (70,1)
Mutation EGFR [N(%)]			
- L858R	91 (39,6)	47 (40,9)	138 (40,0)
- Délétion 19	113 (49,1)	57 (49,6)	170 (49,3)
- Autre	26 (11,3)	11 (9,6)	37 (10,7)

1. Un score de performance à 2 représentait un critère de non inclusion ; le score de ce patient s'est dégradé avant le début du traitement.

Critère de jugement principal : Survie sans progression évaluée par un comité indépendant.

La médiane de survie sans progression a été de 11,1 [9,6 ; 13,6] mois dans le groupe GIOTRIF versus 6,9 [5,4 ; 8,3] mois, dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 4,2 mois (HR = 0,58, IC95% [0,43 ; 0,78], p=0,0004).

Chez les patients présentant une délétion de l'exon 19 ou une mutation ponctuelle L858R de l'exon (représentant 90% des mutations EGFR), la médiane de survie sans progression a été de 13,6 [10,8 ; 13,8] mois dans le groupe GIOTRIF versus 6,9 [5,4 ; 8,3] mois dans le groupe comparateur (HR= 0,47, IC95% (0,34 ; 0,65), p<0,0001).

- Survie globale :

A la date d'analyse du critère de jugement principal (9 février 2012), la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes. A cette date, aucune différence de survie n'a été montrée entre les deux groupes: 29,1% de décès dans le groupe GIOTRIF versus 27,0% dans le groupe chimiothérapie.

Aucune différence en survie globale n'a été observée lors d'une analyse actualisée en janvier 2013, avec une médiane de survie globale de 28 mois dans chacun des deux groupes (HR = 0,907, IC 95% [0,660- 1,246], p=0,5457).

- Réponse objective :

Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe GIOTRIF que dans le groupe chimiothérapie : 56% versus 23%, p<0,0001. La durée médiane de la réponse objective dans le groupe GIOTRIF a été de 11,1 mois versus 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie.

Tableau 2: Durée de la réponse et de contrôle de la maladie évalués par un comité indépendant (population randomisée)

	GIOTRIF (afatinib)	CHIMIOThERAPIE (pemetrexed-cisplatine)
Réponse objective N (%)	129 (56,1)	26 (22,6)
- semaine 6 (jours 1 à 64) ¹	95 (41,3)	15 (13,0)
- semaine 12 (jours 65 à 106) ¹	115 (50,0)	21 (18,3)
- semaine 18 (jours 107 à 148) ¹	123 (53,5)	26 (22,6)
Durée médiane de la réponse objective [mois; IC95%]	11,1 [8,5 ; 12,6]	5,5 [4,1 ; 8,3]
Contrôle de la maladie N (%)	207 (90,0)	93 (80,9)
Durée médiane de contrôle de la maladie [mois, IC 95%]	13,6 [10,8 ; 13,8]	8,1 [6,7 ; 9,5]

¹Cumulatif

- Lignes de traitement ultérieures :

Le pourcentage de patients ayant reçu une ligne de traitement ultérieure a été de 70% dans le groupe GIOTRIF et 80% dans le groupe chimiothérapie. Les traitements ultérieurs étaient répartis comme suit :

- 62% des patients traités par afatinib ont reçu ultérieurement une chimiothérapie, dont deux tiers d'entre eux, des sels de platine
- 65% des patients traités par chimiothérapie ont reçu ultérieurement un TKI.

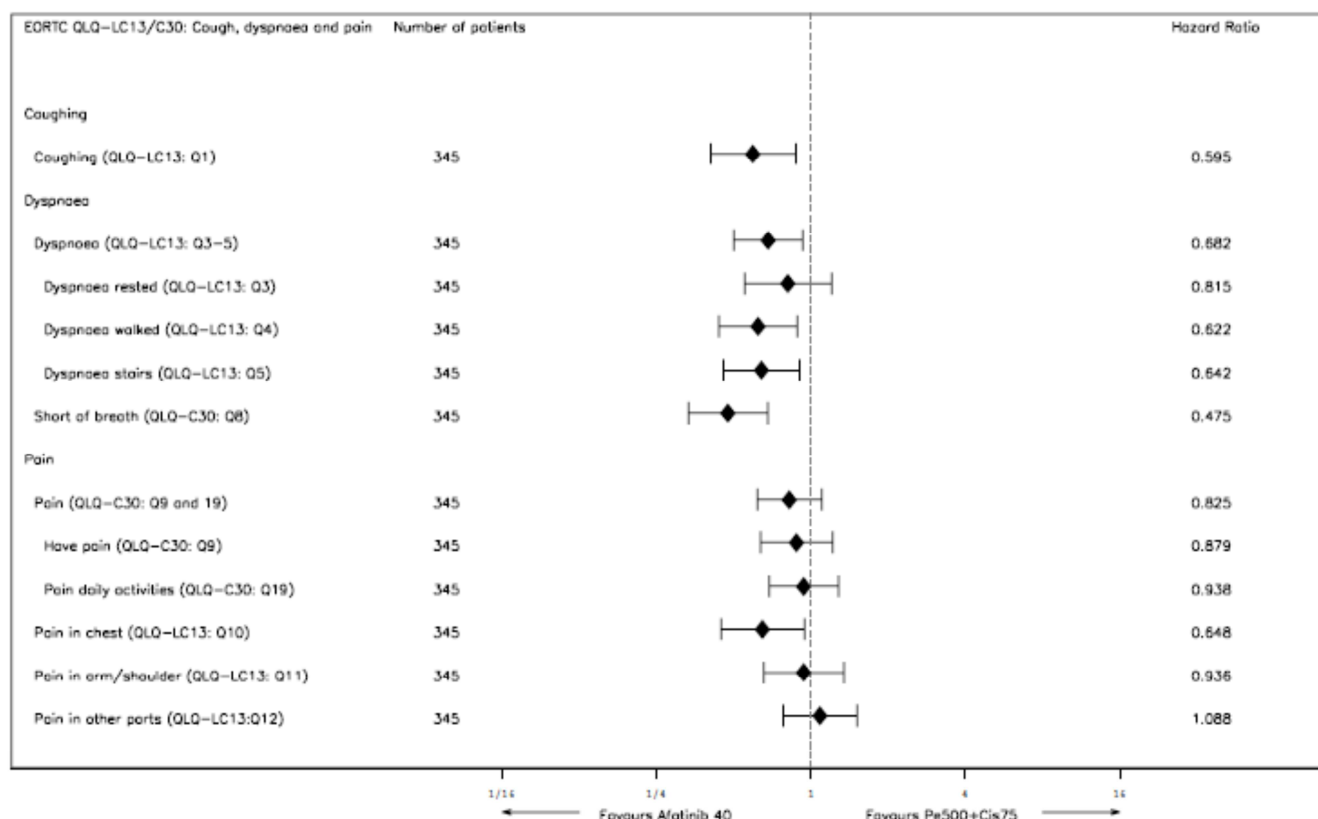
- Qualité de vie :

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et son « module poumon » QLQ-LC13

Le temps de détérioration a été plus tardif dans le groupe GIOTRIF que dans le groupe pemetrexed-cisplatine, pour la toux (HR=0,60 [0,41 ; 0,87], p=0,007) et la dyspnée (HR=0,68 [0,50 ; 0,93], p=0,015), mais sans différence observée sur la douleur (amélioration de la douleur : 59 versus 48%, p=0,051).

Le score global moyen de qualité de vie du questionnaire QLQ C30 était en faveur d'une amélioration dans le groupe de traitement par GIOTRIF par rapport au groupe traité par pemetrexed-cisplatine (différence de 3,2 points [0,6; 5,8], p=0,015).

Figure1: Délai de détérioration des symptômes dyspnée et toux - population randomisée



8.1.2 Etude LUX LUNG 6

Etude ouverte randomisée (2 :1) ayant comparé GIOTRIF (afatinib) à une chimiothérapie à base de sels de platine (gemcitabine-cisplatine⁴), chez des patients asiatiques (90% de chinois) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), non pré-traités et dont la tumeur présentaient une mutation EGFR.

Les patients étaient randomisés dans l'un des deux groupes de traitements suivants :

- afatinib, administré per os une fois par jour à la dose de 40 mg,
- gemcitabine, à la dose de 1 000 mg/m² associé au cisplatine, 75 mg/m² toutes les 3 semaines, avec un maximum de six cycles de traitement.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie par la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de la première progression de la maladie, ou la date du décès quelle qu'en soit la cause. L'évaluation était faite par un comité indépendant.

Les principaux critères de jugement secondaires étaient :

- le pourcentage de réponse objective, défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle, à partir des meilleures réponses enregistrées depuis la randomisation jusqu'au début d'une ligne de traitement ultérieure ;
- la durée de la réponse objective, calculée chez les patients répondeurs, à partir de la date à laquelle les critères de réponse complète/partielle ont été satisfaits pour la première fois jusqu'à la date de progression de la maladie ou de décès toute cause confondue ;
- la survie globale, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de décès toute cause confondue ;
- la qualité de vie, évaluée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC ;
- la tolérance.

⁴ Le pemetrexed n'étant pas disponible en Chine, la chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine constitue le standard local pour les tumeurs d'histologie non épidermoïde.

Résultats :

Les patients avaient un âge médian de 58 ans. Deux tiers étaient des femmes (64% dans le groupe afatinib versus 68% dans le groupe chimiothérapie). Trois quarts de patients n'avaient jamais fumé (75 versus 81%), et 16% étaient anciens fumeurs (18 versus 11%). Le score de performance était de 1 chez 76% patients de l'étude.

Tableau 3: Caractéristiques des patients – population randomisée

	GIOTRIF (afatinib)	CHIMIOThERAPIE (gemcitabine-cisplatine)	Total
Population randomisée [N(%)]	242 (100,0)	122 (100,0)	364 (100,0)
Sexe N(%)			
- Hommes	87 (36,0)	39 (32,0)	126 (34,6)
- Femmes	155 (64,0)	83 (68,0)	238 (65,4)
Age médian [années] (min;max)	58,0 (29 ; 79)	58,0 (27 ; 76)	58,0 (27 ; 79)
- <65 ans	176 (72,7)	102 (83,6)	278 (76,4)
- ≥65 ans	66 (27,3)	20 (16,4)	86 (23,6)
Tabac [N(%)]			
- N'ayant jamais fumé	181 (74,8)	99 (81,1)	280 (76,9)
- Ancien fumeur	44 (18,2)	13 (10,7)	57 (15,7)
- Fumeur	17 (7,0)	10 (8,2)	27 (7,4)
Histologie [N(%)]			
- Adénocarcinome	231 (95,5)	120 (98,4)	351 (96,4)
- Prédominance adénocarcinome	7 (2,9)	2 (1,6)	9 (2,5)
- Autre	4 (1,7)	0 (0,0)	4 (1,1)
Score de performance [N(%)]			
- 0	48 (19,8)	41 (33,6)	89 (24,5)
- 1	194 (80,2)	81 (66,4)	275 (75,5)
Stade de la maladie [N(%)]			
- IIIB	16 (6,6)	6 (4,9)	22 (6,0)
- IV	226 (93,4)	116 (95,1)	342 (94,0)
Nombre de sites métastatiques [N(%)]			
- 0	5 (2,1)	1 (0,8)	6 (1,6)
- 1	72 (29,8)	52 (42,6)	124 (34,1)
- 2	91 (37,6)	36 (29,5)	127 (34,9)
- ≥3	74 (30,6)	33 (27,0)	107 (29,4)
Mutation EGFR [N(%)]			
- L858R	92 (38,0)	46 (37,7)	138 (37,9)
- Délétion 19	124 (51,2)	62 (50,8)	186 (51,1)
- Autre	26 (10,7)	14 (11,5)	40 (11,0)

Résultat sur le critère principal : survie sans progression

La médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois dans le groupe GIOTRIF versus 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur de GIOTRIF (HR = 0,28 ; IC95% [0,20 ; 0,39], p<0,0001)

Résultat sur les critères secondaires :

Le pourcentage de réponse objective a été de 67% dans le groupe GIOTRIF versus 23% dans le groupe chimiothérapie, p<0,0001.

Tableau 4: Pourcentage de réponse objective et de contrôle de la maladie, évalués par un comité indépendant (population randomisée)

N (%)	GIOTRIF (afatinib)	CHIMIOThERAPIE (gemcitabine-cisplatine)
Patients randomisés	242 (100,0)	122 (100,0)
Réponse objective	162 (66,9)	28 (23,0)
- Complète (CR) ¹	3 (1,2)	0 (0,0)
- Partielle (PR) ¹	159 (65,7)	28 (23,0)
Stabilisation de la maladie (SD) ¹	52 (21,5)	65 (53,3)
- Non-CR / Non-PD ²	10 (4,1)	0 (0,0)
Contrôle de la maladie (CR+PR+SD) ¹	224 (92,6)	93 (4,9)
Progression de la maladie	9 (3,7)	6 (9,6)
- SD or Non-CR / Non-PD ¹ < 35 jours ³	0 (0,0)	2 (1,6)
Non évaluable	9 (3,7)	23 (18,9)

¹ Evaluation tumorale selon les critères RECIST version 1.1 : CR= réponse complète, PR= réponse partielle, PD= progression de la maladie, SD= stabilisation de la maladie,

². Patients présentant une stabilisation de la maladie au regard des lésions non cibles en l'absence de lésions cibles à la randomisation

³. Après randomisation

- La survie globale :

La survie globale évaluée lors d'une analyse intermédiaire n'a pas été différente dans les deux groupes : médiane de survie globale de 22,24 mois dans le groupe GIOTRIF versus 22,11 mois dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,949, IC95% [0,676 – 1,330], p = 0,7593).

- Lignes de traitement ultérieures

Les pourcentages de patients ayant reçu une ligne de traitement ultérieure ont été comparables dans les deux groupes : 58% dans le groupe GIOTRIF versus 61% dans le bras gemcitabine-cisplatine. Environ la moitié (55%) des patients du groupe GIOTRIF a reçu ultérieurement une chimiothérapie, principalement par sels de platine. Dans le groupe gemcitabine-cisplatine, 48% des patients ont reçu ultérieurement un TKI.

Le pourcentage de patients dont les symptômes se sont améliorés a été plus élevé dans le groupe GIOTRIF que dans le groupe chimiothérapie, pour la toux (76 versus 55% ; OR=2,52 p=0,0003) et la dyspnée (71 versus 48% ; OR = 2,67, p<0,0001).

Le score global de qualité de vie du questionnaire QLQ C30 a été également en faveur du groupe afatinib par rapport au comparateur (-8,8 points, p<0,0001).

08.2 Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 14% dans le groupe GIOTRIF versus 15,4% dans le groupe pemetrexed-cisplatine.

Les événements indésirables graves ont été observés chez 28,8% des patients du groupe GIOTRIF versus 22,5% des patients du groupe pemetrexed-cisplatine.

Les événements indésirables de grades ≥ 3 ont été de 60,6% (139/229) dans le groupe GIOTRIF versus 56,7% (63/111) dans le groupe pemetrexed-cisplatine.

Dans le groupe GIOTRIF, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été d'ordre digestif : diarrhée (96% des patients), stomatites (74%) et nausées (25%), cutanéomuqueux : rash (63%), sécheresse cutanée (30%) et acné (22%), paronychies (62%), ou infectieux : rhinopharyngites (14%) et infections des voies respiratoires supérieures (11%).

Les événements indésirables de grade 3 les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (15% des patients), les atteintes cutanées (rash 14%, acné 2%), les stomatites (8%) et les paronychies (12%).

Dans le groupe pemetrexed-cisplatine, les événements indésirables le plus fréquemment rapportés ont été d'ordre digestif : nausée (68%), vomissement (47%) et constipation (35%), hématologique : neutropénies (32%) et anémies (28%) et général : fatigue (50%), diminution de l'appétit (55%).

Les événements indésirables de grade 3 dans le groupe chimiothérapie ont été la neutropénie (16% des patients), la fatigue (13%), l'anémie (5%), et les nausées (4%).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'apport thérapeutique de GIOTRIF (afatinib) en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules, à un stade avancé, avec mutation de l'EGFR est issue principalement d'une étude pivot (LUX-LUNG 3) ouverte, randomisée, ayant comparé GIOTRIF (afatinib) à une chimiothérapie à base de sels de platine (pemetrexed-cisplatine).

Un total de 345 patients dont l'âge médian était de 61 ans a été randomisé (2 :1) pour recevoir GIOTRIF 40 mg per os une fois par jour ou une chimiothérapie par pemetrexed/cisplatine administrée par voie veineuse jusqu'à un maximum de 6 cycles. L'indice de performance ECOG initial était de 0 (39%) ou 1 (61 %), 26 % des patients étaient de type caucasien et 72 % asiatiques.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 11,1 mois dans le groupe GIOTRIF versus 6,9 mois, dans le groupe pemetrexed-cisplatine, soit un gain absolu de 4,2 mois en faveur de GIOTRIF (HR = 0,58, IC95% [0,43 ; 0,78], $p=0,0004$).

La médiane de survie globale des deux groupes a été comparable (28 mois dans chacun des deux groupes, HR = 0,907 ; IC 95% [0,660- 1,246], $p=0,5457$, lors d'une deuxième analyse intermédiaire sur ce critère).

Le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe GIOTRIF que dans le groupe chimiothérapie : 56% versus 23%, $p<0,0001$.

La durée médiane de la réponse objective dans le groupe GIOTRIF a été de 11,1 mois versus 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie.

Le temps de détérioration a été plus tardif dans le groupe GIOTRIF que dans le groupe pemetrexed-cisplatine pour la toux (HR=0,60 ; [0,41 ; 0,87], $p=0,007$) et la dyspnée (HR=0,68 [0,50 ; 0,93], $p=0,015$) mais sans différence observée sur la douleur.

Une deuxième étude (LUX-LUNG 6) réalisée dans une population exclusivement asiatique a montré des résultats concordants avec ceux de l'étude pivot. Un gain absolu de survie sans progression (critère principal) a été de 5,4 mois pour GIOTRIF, en prenant comme comparateur l'association gemcitabine-cisplatine. Toutefois, il n'y avait pas de gain de survie globale.

Les principaux événements indésirables rapportés dans le groupe GIOTRIF ont été d'ordre digestif (diarrhée de grade 3 : 15%, stomatites de grade 3 : 8%) et cutané (rash de grade 3 : 14%, paronychies de grade 3 : 12%). Dans le groupe chimiothérapie, les principaux événements indésirables ont été la neutropénie (grade 3 : 16%) et la fatigue (grade 3 : 13%).

La Commission souligne deux points, soulevant un problème de transposabilité des données présentées :

- Dans l'étude pivot (LUX-LUNG 3), la chimiothérapie était limitée à 6 cycles de cisplatine-pemetrexed alors que le groupe expérimental était traité jusqu'à progression de la maladie ou la survenue du décès. On ne peut donc écarter que de meilleurs résultats aient pu être obtenus dans le groupe chimiothérapie si celui-ci avait été suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed en monothérapie comme l'AMM l'autorisait.
- Dans l'étude LUX-LUNG 6, l'association gemcitabine-cisplatine était prescrite alors que ce n'est pas le traitement de référence de traitement des adénocarcinomes, en Europe.

08.4 Programme d'études

Deux autres essais internationaux de phase III ont été mis en place en 2010 dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- L'étude LUX-LUNG 7 de phase IIb (1200.123, trial protocol [U11-3290-04]), multicentrique, randomisée, en ouvert, comparant l'afatinib au gefitinib, en première ligne de traitement, chez des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire avancé avec mutations fréquentes de l'EGFR.

Les résultats de cette étude sont attendus en juin 2015.

- L'étude LUX-LUNG 8 de phase III(1200.125), randomisée, ouverte, comparant afatinib à erlotinib en termes de survie sans progression et de survie globale, comme traitement de deuxième intention chez des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du poumon à un stade avancé en échec après une ligne de chimiothérapie à base de platine. Les résultats de cette étude sont attendus en septembre 2015.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE.

La chirurgie est le traitement de choix pour les stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce n'est observé que chez 25 à 30% des patients.

Les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCa) publiées en septembre 2010, indiquent que la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer bronchique inopérable doit être orientée, dès la 1ère ligne de traitement, en fonction de la présence ou non de la mutation EGFR détectée au niveau tumoral.

Chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR, la chimiothérapie à base d'un sel de platine reste la référence. En cas de mutation, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine-kinase. Deux inhibiteurs de tyrosine-kinase sont aujourd'hui indiqués en 1ère ligne de traitement chez les patients présentant une tumeur avec des mutations activatrices du gène de l'EGFR : le gefitinib (IRESSA), et l'erlotinib (TARCEVA). A ce jour, l'intérêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase a été établi comparativement à la chimiothérapie à base d'un sel de platine, principalement en termes de survie sans progression et sans impact démontré sur la survie globale.

GIOTRIF est un traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. En l'absence d'étude comparative, sa place vis-à-vis des autres inhibiteurs de tyrosine kinases disponibles (gefitinib, erlotinib) reste à déterminer.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités GIOTRIF entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GIOTRIF est important.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 3^{ème} chez la femme et constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85% des cancers bronchiques) localement avancé ou métastatique est quant à lui important. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de GIOTRIF (tumeur avec une mutation activatrice de l'EGFR, en première ligne de traitement), peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie est un objectif 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 données cliniques disponibles et par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine, un impact supplémentaire modéré en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est attendu chez les patients traités par GIOTRIF en première ligne. Il est à noter une absence d'amélioration en termes de survie globale.

En l'absence de données cliniques comparant GIOTRIF aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase, il n'est pas attendu de la spécialité GIOTRIF d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie dans la stratégie actuelle de prise en charge de ces patients. La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique en France n'est pas certaine, en raison du profil particulier des patients inclus. La majorité des malades inclus dans les essais et présentant une mutation EGFR étaient atteints d'un adénocarcinome et étaient asiatiques. Cette différence pourrait avoir un impact pratique.

En conséquence, il n'est pas possible de présumer que la spécialité GIOTRIF puisse apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Aucun impact de GIOTRIF sur l'organisation des soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), de même que pour les autres chimiothérapies orales, n'a été documenté.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact de ces spécialités dans cette indication sur la santé publique.

- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GIOTRIF est important dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.

010.3 Population cible

La population cible de GIOTRIF est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur présente des mutations activatrices de l'EGFR et non prétraités (première ligne).

Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), font état d'un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 39 495 nouveaux cas annuels en France, en 2012⁵.

Parmi eux, environ 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000)^{6,7} soit 33 570 nouveaux cas par an.

Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :

- 65% (21 820 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
- 35% (11 550 patients) la part du stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (4 620 patients) et seront éligibles à un traitement systémique.

Ainsi, 26 440 patients sont donc potentiellement éligibles à un traitement de 1ère ligne pour un cancer du poumon de stade IIIB et IV.

La présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France dans environ 10% des cas de CBNPC⁸.

Ainsi, on peut estimer la population cible de GIOTRIF en première ligne à environ 2 700 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Les conditionnements ne sont pas adaptés aux conditions de prescription. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée de 1 mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

► Taux de remboursement proposé : 100%

La Commission donne un avis favorable à 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 de première intention du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

⁵ Institut de veille sanitaire, Francim, Inserm CépiDc, Hôpitaux de Lyon, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1980 et 2012. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides>

⁶ F. Blanchon F, Grivau M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). Rev Mal Respir 2002; 19:727-34.

⁷ INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon : Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.

⁸ Institut National du Cancer (INCa). Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon: mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées. Rapport février 2010. <http://www.e-cancer.fr/publications/71-soins/554-mutations-de-legfr-dans-le-cancer-du-poumon-mise-en-evidence-dune-cible-moleculaire-permettant-un-acces-specifique-aux-therapies-ciblees>