

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} juillet 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 29 avril 2015
a fait l'objet d'une audition le 1^{er} juillet 2015*

VARGATEF 100 mg, capsule molle

B/ 60 (CIP : 34009 300 026 6 7)

B/ 120 (CIP : 34009 300 011 6 5)

VARGATEF 150 mg, capsule molle

B/ 60 (CIP : 34009 300 011 7 2)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	nintedanib
Code ATC (2014)	L01XE31 (inhibiteur de protéines kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Vargatef en association au docétaxel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie. »

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	VARGATEF n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du CBNPC de type adénocarcinome localement avancé, métastatique, ou en rechute locale.
Recommandations de la Commission	La Commission donne un avis défavorable 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 l'indication « « En association au docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie.».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	21 novembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la tyrosine kinase L01XE31 nintedanib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités VARGATEF 100 mg et 150 mg, capsule molle, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et sur la liste sécurité sociale.

Le nintedanib, principe actif de VARGATEF, est un triple inhibiteur d'angiokinasés qui bloque l'activité kinase des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR 1-3), des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR α et β) et des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR 1-3). Il est destiné au traitement des patients atteints d'un cancer bronchique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Vargatef en association au docétaxel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de nintédanib est de 200 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle, aux jours 2 à 21 d'un cycle de traitement standard de docétaxel de 21 jours. Vargatef ne doit pas être pris le jour de l'administration de la chimiothérapie par le docétaxel (= jour 1).

Si une dose de nintédanib est oubliée, l'administration doit être reprise à l'heure prévue de la prise suivante, à la dose recommandée. Les doses journalières de nintédanib ne doivent pas être augmentées au-delà de la dose recommandée pour compenser les doses oubliées. La dose maximale journalière recommandée de 400 mg ne doit pas être dépassée.

Les patients peuvent continuer le traitement par le nintédanib après l'arrêt du docétaxel aussi longtemps qu'un bénéfice clinique sera observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) diffère selon le stade du cancer. Au stade précoce, le traitement de référence est la chirurgie. Cependant, les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%, de ces cancers dont une grande proportion est diagnostiquée à un stade avancé (25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique)

Aux stades avancés le traitement est médical. Les traitements disponibles en seconde ligne du CBNPC sont les cytotoxiques : pemetrexed, docétaxel, erlotinib. Malgré la disponibilité de ces traitements le pronostic pour les stades avancés est mauvais avec un taux de survie globale à 5 ans de 9 à 13%.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de VARGATEF sont les spécialités indiquées dans le cancer bronchique en deuxième ligne et présentées ci-après.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
TARCEVA (erlotinib) <i>Roche</i>	Oui	Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.	15/03/2006	Important	Compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en deuxième ligne de traitement. TARCEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en 3ème ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules dans le cadre de la prise en charge habituelle.
IRESSA (géfitinib) <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 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 avait 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.
ALIMTA (pemetrexed) <i>Lilly</i>	Non	Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure	30/03/2005	Important	Dans le cancer bronchique non à petites cellules, ALIMTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport au docétaxel.
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	TAXOTERE (docétaxel) est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	20/12/2000	Important	TAXOTERE apporte une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure, par rapport aux traitements palliatifs et par rapport aux chimiothérapies à même visée thérapeutique.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

VARGATEF a obtenu une AMM européenne le 21 novembre 2014.

A fin juin 2015, VARGATEF est pris en charge en Allemagne, au Danemark, en Ecosse, aux Pays-Bas et en Suède.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude pivot de phase III (LUME-Lung 1 – 1199.13) analysée ci-après.

Le dossier cite les données d'une étude de phase III (LUME-Lung 2) ayant comparé VARGATEF associé au pémétrexed versus pémétrexed/placebo. Le comité de suivi a décidé d'arrêter prématurément cette étude suite aux résultats d'analyse de futilité qui avaient montré que celle-ci n'allait pas atteindre son objectif principal (survie sans progression).

Compte tenu de l'indication validée par l'AMM qui réserve l'utilisation de VARGATEF en association au docétaxel, cette étude ne sera pas détaillée dans ce document.

08.1 Efficacité

Etude pivot LUME-Lung 1 (1199.13)

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de VARGATEF associé au docétaxel versus docétaxel/placebo, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, après une première ligne de chimiothérapie.

La rechute locale était définie par la réapparition locale de la tumeur sans métastase lors de l'inclusion dans l'étude.

Critères de sélection

Les **principaux critères d'inclusion** étaient les suivants :

- Patient âgé de 18 ans et plus,
- Présentant un CBNPC histologiquement ou cytologiquement confirmé, localement avancé et/ou métastatique ou récidivant, quelle que soit l'histologie,
- Présentant au moins une lésion cible n'ayant pas été irradiée au cours des 3 mois précédents et pouvant être précisément mesurée par IRM ou tomodensitométrie, à travers au moins une dimension (le diamètre le plus long devant être mesuré) et mesurant ≥ 20 mm avec les techniques conventionnelles ou ≥ 10 mm avec la tomodensitométrie hélicoïdale,
- Ayant eu un échec thérapeutique ou une rechute suite à une première ligne de chimiothérapie anticancéreuse,
- Ayant une espérance de vie de plus de 3 mois,
- Un score de performance (PS) de l'ECOG de 0 ou 1.

Aussi, les **principaux critères de non inclusion** étaient :

- Echec de plus d'une chimiothérapie pour les CBNPC avancés et/ou métastatiques ou récidivants,
- Traitement antérieur par un autre inhibiteur du VEGF-R (autre que le bevacizumab) ou par le docétaxel dans le cadre du traitement du CBNPC,
- Persistance de toxicité liée au précédent traitement (chimiothérapie et/ou radiothérapie) et cliniquement pertinente,
- Administration de chimio-, hormono-, immunothérapie à base d'anticorps monoclonaux, d'un traitement à base d'inhibiteurs de tyrosine kinase ou d'une radiothérapie au cours des 4 semaines précédant le début du traitement de l'étude,
- Radiothérapie (hormis pour les extrémités et le cerveau) au cours des 3 mois précédant le bilan d'imagerie à l'inclusion du patient,
- Présence de métastases cérébrales actives (exemples : stables < 4 semaines, non précédemment traitées de façon adéquate par radiothérapie, symptomatiques, nécessitant un traitement par anticonvulsivants,...),
- Radiographie prouvant la présence de tumeurs cavitaires ou nécrotiques,
- Tumeur située au niveau central, avec preuve radiographique d'invasion locale des principaux vaisseaux sanguins
- Antécédents d'hémoptyxies cliniquement significatives au cours des 3 précédents mois,
- Traitement anticoagulant ou antiplaquettaire,
- Antécédents d'événements thrombotiques majeurs ou d'hémorragies cliniquement importantes au cours des 6 mois précédant l'inclusion.

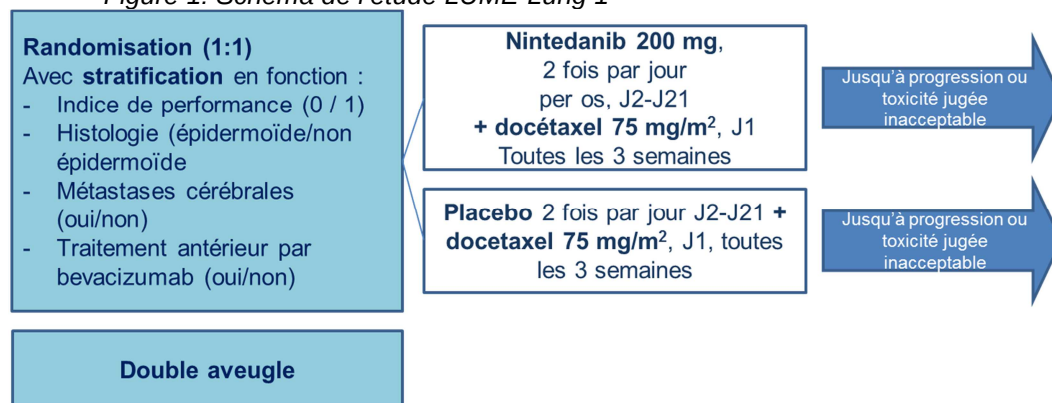
Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir du nintédanib 200 mg par voie orale deux fois par jour en association à 75 mg/m² de docétaxel intraveineux tous les 21 jours ou un placebo par voie orale deux fois par jour en association à 75 mg/m² de docétaxel tous les 21 jours.

La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 ou 1), du traitement antérieur par le bévacicumab (oui ou non), des métastases cérébrales (oui ou non) et du type histologique de la tumeur (carcinome épidermoïde ou non épidermoïde).

Méthode :

L'hypothèse alternative suppose que le rajout du nintedanib au docétaxel augmenterait la survie sans progression (PFS) médiane d'environ 28 à 32% par rapport à un traitement par docétaxel et placebo, en supposant une PFS médiane de 4 mois observée chez les patients atteints un PS ECOG de 0 ou 1 et qui sont traités par docétaxel / placebo. Un total de 713 événements PFS serait nécessaire pour parvenir à une puissance statistique de 90%.

Figure 1: Schéma de l'étude LUME-Lung 1



Critère principal de jugement

Le critère principal de l'étude était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de première progression de la maladie ou de décès, quelle qu'en soit la cause. La progression de la maladie était évaluée selon les critères RECIST.

Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires d'évaluation étaient les suivants :

- La survie globale, définie par la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.
- Réponse tumorale selon les critères RECIST, évaluée par un comité indépendant (réponse tumorale objective confirmée, délai/durée de réponse objective confirmée, contrôle de la maladie, durée du contrôle de la maladie, variation de la taille de la tumeur),
- Qualité de vie telle que mesurée par des questionnaires EQ-5D, EORTC QLQ-C30 et son module poumon QLQ-LC13, dont les critères d'intérêt étaient : la toux, la dyspnée, la douleur.
- la tolérance.

Résultats

Tableau1: Caractéristiques des patients

Patients [N (%)]	Population totale de patients			Population de patients présentant un adénocarcinome		
	Placebo + docétaxel	Nintedanib + docétaxel	Total	Placebo + docétaxel	Nintedanib + docétaxel	Total
Population [N(%)]	659 (100,0)	655 (100,0)	1314 (100,0)	336 (100,0)	322 (100,0)	658 (100,0)
Sexe N(%)						
- Hommes	479 (72,7)	476 (72,7)	955 (72,7)	208 (61,9)	203 (63,0)	411 (62,5)
- Femmes	180 (27,3)	179 (27,3)	359 (27,3)	128 (38,1)	119 (37,0)	247 (37,5)
Age moyen [années] (±écart-type)	59,8 (9,0)	59,7 (9,7)	59,7 (9,3)	58,6 (9,5)	58,5 (10,1)	58,5 (9,8)

Patients [N (%)]	Population totale de patients			Population de patients présentant un adénocarcinome		
	Placebo + docétaxel	Nintedanib + docétaxel	Total	Placebo + docétaxel	Nintedanib + docétaxel	Total
- < 65 ans	445 (67,5)	455 (69,5)	900 (68,5)	240 (71,4)	232 (72,0)	472 (71,7)
- ≥ 65 ans	214 (32,5)	200 (30,5)	414 (31,5)	96 (28,6)	90 (28,0)	186 (28,3)
Tabac [N(%)]						
- N'ayant jamais fumé	161 (24,4)	165 (25,2)	326 (24,8)	115 (34,2)	115 (35,7)	230 (35,0)
- Ancien fumeur	354 (53,7)	337 (51,5)	691 (52,6)	162 (48,2)	151 (46,9)	313 (47,6)
- Fumeur	144 (21,9)	153 (23,4)	297 (22,6)	59 (17,6)	56 (17,4)	115 (17,5)
Histologie de la tumeur [N(%)]						
- Adénocarcinome	336 (51,0)	322 (49,2)	658 (50,1)	336 (100,0)	322 (100,0)	658 (100,0)
- Épidermoïde	278 (42,2)	276 (42,1)	554 (42,2)	-	-	-
- Carcinome à grandes cellules	16 (2,4)	25 (3,8)	41 (3,1)	-	-	-
- Association de différents types histologiques	5 (0,8)	4 (0,6)	9 (0,7)	-	-	-
- Autres	23 (3,5)	28 (4,3)	51 (3,9)	-	-	-
- Données manquantes	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,1)	-	-	-
Stade de la maladie selon les 6 ^{ème} et 7 ^{ème} éditions de la classification UICC/AJCC [N(%)]						
- < IIIB/IV	105 (15,9)	105 (16,0)	210 (16,0)	54 (16,1)	50 (15,5)	104 (15,8)
- IIIB	146 (22,1)	148 (22,6)	294 (22,4)	45 (13,4)	55 (17,1)	100 (15,2)
- IV	408 (61,9)	399 (60,9)	807 (61,4)	237 (70,5)	215 (66,8)	452 (68,7)
Statut de la pathologie à l'inclusion [N(%)]						
- Localement récurrent	54 (8,2)	67 (10,2)	121 (9,2)	16 (4,8)	22 (6,8)	38 (5,8)
- Métastatique	605 (91,8)	588 (89,8)	1193 (90,8)	320 (95,2)	300 (93,2)	620 (94,2)
Score de performance ECOG [N(%)]						
- 0	189 (28,7)	187 (28,5)	376 (28,6)	99 (29,5)	96 (29,8)	195 (29,6)
- 1	470 (71,3)	468 (71,5)	938 (71,4)	237 (70,5)	226 (70,2)	463 (70,4)
Antécédents de traitement par bevacizumab [N(%)]						
- Oui	23 (3,5)	27 (4,1)	50 (3,8)	21 (6,3)	24 (7,5)	45 (6,8)
- Non	636 (96,5)	628 (95,9)	1264 (96,2)	315 (93,8)	298 (92,5)	613 (93,2)
Histologie de la tumeur [N(%)]						
- Épidermoïde	279 (42,3)	276 (42,1)	555 (42,2)	-	-	-
- Non épidermoïde ²	380 (57,7)	379 (57,9)	759 (57,8)	-	-	-
Présence de métastases cérébrales [N(%)]						
- Oui	38 (5,8)	38 (5,8)	76 (5,8)	23 (6,8)	26 (8,1)	49 (7,4)
- Non	621 (94,2)	617 (94,2)	1238 (94,2)	313 (93,2)	296 (91,9)	609 (92,6)

Légende : Les données sont exprimées soit en nombre de patients (%), soit en moyenne (±écart-type.) et médiane (min ;max). 1. Les patients pouvaient présenter des métastases à plusieurs sites ; 2. Inclut toutes les histologies tumorales autres que l'histologie spinocellulaire. ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

L'étude a inclus 658 patients (50,1%) atteints d'un adénocarcinome, 555 patients (42,2%) atteints d'un carcinome épidermoïdes et 101 patients (7,7 %) avec d'autres types histologiques tumoraux. Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux bras de traitement pour la population globale et pour les différents sous-groupes en fonction de l'histologie. Dans la population globale, 72,7% des patients étaient des hommes. La plupart des patients étaient d'origine non-asiatique (81,6 %), l'âge médian était de 60 ans, l'indice initial de performance ECOG était de 0 (28,6%) ou de 1 (71,3%). Près de 6% des patients avaient des métastases cérébrales stables lors de l'inclusion dans l'étude. La majorité des patients (96,2%) avaient reçu un traitement de première ligne à base de sels de platine associé à un des cytotoxiques suivants : gemcitabine, paclitaxel, pemetrexed, étoposide ou un vincaalcaloïde et 3,8% des patients avaient reçu un traitement antérieur par bévacizumab. Le statut EGFR était connu pour 16,9% des patients (soit environ 220 patients). Parmi eux, 20 patients (9,1%) présentaient une mutation EGFR (8 dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel, 12 dans le groupe comparateur).

Dans la population globale, 16% des patients avaient une maladie de stade < IIIB/IV, 22,4% avaient une maladie de stade IIIB et 61,6% avaient une maladie de stade IV. 9,2% des patients ont été inclus dans l'étude avec une maladie en rechute locale selon l'évaluation initiale.

Dans la population totale de l'étude (analyse en ITT), la survie sans progression (critère principal) a été de 3,4 mois dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 2,7 mois dans le groupe docétaxel/placebo, soit un gain absolu de 0,7 mois (HR=0,79 ; IC 95% [0,68-0,92], p=0,0019).

- **Survie globale**

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale : 10,1 mois dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 9,1 mois dans le groupe docétaxel/placebo (HR : 0,94, IC 95% [0,83-1,05]; p=0,2720).

- **Réponse tumorale**

Le pourcentage de réponse tumorale objective confirmée a été de 4,4% dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 3,3% dans le groupe comparateur quasi exclusivement des réponses partielles (une réponse complète a été observée chez un patient dans le groupe docétaxel / placebo).

- **Qualité de vie**

Le traitement par nintédanib n'a pas modifié de manière significative le délai jusqu'à la détérioration des symptômes prédéfinis, la toux, la dyspnée et la douleur, mais a entraîné une détérioration significative de l'échelle des symptômes de diarrhée.

Une analyse hiérarchique prédéfinie effectuée dans la sous population de patients atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome (population retenue par l'AMM) a montré une médiane de survie sans progression de 4,0 mois dans le groupe VARGATEF versus 2,8 mois le groupe docétaxel/placebo, soit un gain absolu de 1,2 mois (0,77 ; IC 95% [0,62-0,96]).

Dans ce sous-groupe, la médiane de survie globale a été de 12,6 mois dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 10,3 mois dans le groupe docétaxel/placebo, soit un gain absolu de 2,3 mois (HR = 0,83 ; IC 95% [0,70-0,99], p=0,0359).

Une analyse avec un suivi supplémentaire d'environ 2 ans (au 15 février 2013) a montré :

- dans la population totale, un gain absolu en survie sans progression de 0,8 mois en faveur du groupe VARGATEF associé au docétaxel (3,5 mois versus 2,7 mois),
- dans le sous-groupe à histologie adénocarcinome, un gain absolu de 1,4 mois en faveur du groupe VARGATEF associé au docétaxel.

Dans le sous-groupe des patients dont la tumeur était un carcinome épidermoïde (42% de la population totale), la médiane de survie sans progression n'a pas différé entre les deux groupes de traitement (HR=0,83 ; IC 95% [0,69 – 1,01]).

08.2 Tolérance

Dans la population totale de l'étude, l'incidence des événements indésirables (EI) ayant conduit à un arrêt du traitement a été de 22,7% dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 21,7% dans le groupe comparateur.

Dans le sous-groupe de patients atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome, l'incidence des événements indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement a été de 20,9% dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel et de 17,7% dans le groupe docétaxel/placebo.

Dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel et en comparaison au docétaxel/placebo (population de l'AMM), les EI reliés au traitement les plus fréquemment observés ont été une diarrhée (34,1% vs 15,9%), une diminution du taux de polynucléaires neutrophiles (34,1% vs

32,4%), une fatigue (16,6 vs 15,9%), une augmentation du taux d'ALAT et ASAT (respectivement 30,6 vs 6,6% et 25,3 vs 4,8% des patients) et des nausées (20,9% vs 11,1%).

Les EI de grades ≥ 3 dans le sous-groupe validé par l'AMM ont été rapportés chez 70% des patients du groupe VARGATEF associé au docétaxel et chez 64% des patients du groupe docétaxel/placebo. Les principaux ont été les suivants :

- une diminution des neutrophiles (12,8% vs 6,9%),
- une augmentation du taux d'ALAT (24,6% versus 7,8%),
- une augmentation du taux d'ASAT (12,8% vs 1,8%),
- une diarrhée (4,3% vs 1,2%).

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de VARGATEF associé au docétaxel versus docétaxel/placebo, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, après une première ligne de chimiothérapie.

La rechute locale était définie par la réapparition locale de la tumeur sans métastase lors de l'inclusion dans l'étude.

L'étude a inclus 658 patients (50,1%) atteints d'un adénocarcinome, 555 patients (42,2%) atteints d'un carcinome épidermoïde et 101 patients (7,7 %) avec d'autres types histologiques tumoraux.

Les caractéristiques des patients étaient équilibrées dans les deux groupes de traitement.

Dans le sous-groupe retenu par l'AMM, le statut EGFR était connu pour seulement 8 patients dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel, 12 patients dans le groupe comparateur.

Dans la population totale de l'étude (analyse en ITT), la survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 3,4 mois dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 2,7 mois dans le groupe docétaxel/placebo, soit un gain absolu de 0,7 mois (HR=0,79 ; IC 95% [0,68-0,92], p=0,0019).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de survie globale : 10,1 mois dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 9,1 mois dans le groupe docétaxel/placebo (HR : 0,94, IC 95% [0,83-1,05]; p=0,2720).

Le pourcentage de réponse tumorale objective confirmée a été de 4,4% dans le groupe VARGATEF versus 3,3% dans le groupe comparateur, quasi exclusivement des réponses partielles (une réponse complète chez un patient dans le groupe docétaxel/placebo).

Le traitement par nintédanib n'a pas modifié de manière significative le délai jusqu'à la détérioration des symptômes prédéfinis, la toux, la dyspnée et la douleur, mais a entraîné une détérioration significative de l'échelle des symptômes de diarrhée.

Une analyse prédéfinie a été effectuée dans la population de patients atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome (population retenue par l'AMM) et a montré une médiane de survie sans progression de 4,0 mois dans le groupe VARGATEF versus 2,8 mois le groupe docétaxel/placebo, soit un gain absolu de 1,2 mois (0,77 ; IC 95% [0,62-0,96]).

Dans ce sous-groupe, la médiane de survie globale a été de 12,6 mois dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel versus 10,3 mois dans le groupe/placebo, soit un gain absolu de 2,3 mois (HR = 0,83 ; IC 95% [0,70-0,99], p=0,0359).

Les principaux événements indésirables de grades ≥ 3 observés dans le groupe VARGATEF associé au docétaxel ont été une diarrhée (4,3% vs 1,2%) et une augmentation des transaminases (38,4% vs 9,6%).

La Commission souligne les points suivants :

- aucun patient dans cette étude n'avait été traité en première ligne par un inhibiteur de tyrosine kinase et le statut EGFR de la tumeur était connu que chez 3% des patients du sous-groupe retenu par l'AMM.

- les recommandations nationales datant de 2010 orientent le choix du traitement dès la première ligne en fonction du statut EGFR afin de bénéficier d'une thérapie ciblée. Par conséquent, la transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique n'est pas assurée.
- la population de l'AMM est issue d'un sous-groupe de l'étude pivot et dont les résultats dans la population globale a montré un gain faible de 0,7 mois en faveur de VARGATEF versus le comparateur, sans amélioration de la survie globale ni la qualité de vie des patients.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, le niveau de confiance des résultats observés est insuffisant, et d'autres essais sont nécessaires pour évaluer la quantité d'effet du nintedanib (VARGATEF) et sa place dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type adénocarcinome localement avancé, métastatique, ou en rechute locale.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Suivi particulier de pharmacovigilance/Plan de gestion des risques (PGR)

Etude de phase I en ouvert : pharmacocinétique, sécurité et tolérance du nintedanib chez des patients ayant différents degrés d'insuffisance hépatique (Child-Pugh A et B) vs du nintedanib administré à des patients (hommes et femmes) sains (fin de l'étude prévue pour mi 2016).

8.4.2 Engagements dans le cadre de l'AMM

Programme de recherche de biomarqueurs pour l'identification d'une population plus ciblée (résultats disponibles une fois par an, résultats finaux d'ici fin 2021) :

- Analyse des échantillons de sang collectés au cours des études LUME-Lung 1 et LUME-Lung 2 pour évaluer la variabilité génétique des récepteurs d'angiokinasés (dont le VEGF)
- Etude non comparative visant à identifier les marqueurs génétiques ou génomiques qui pourraient être prédictifs de la survie globale chez les patients éligibles au nintedanib.
- Mise en place de recueil de données sur les biomarqueurs/marqueurs tumoraux à partir de toutes les études du programme de développement en oncologie de nintedanib (si cliniquement pertinent).

8.4.3 Etudes en cours

VARGATEF fait actuellement l'objet d'une étude de phase III, dans des pays non européens, LUME-Colombus, en association au docétaxel, chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IIIB / IV de type histologique adénocarcinome après échec d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.

Le nintedanib fait l'objet de diverses études menées sur diverses tumeurs solides notamment :

- une étude de phase III LUME-Ovar 1 en cours dont l'objectif est l'évaluation du nintedanib en association au paclitaxel et au carboplatine en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire
- une étude de phase III en cours dans le cancer colorectal métastatique après échec de la chimiothérapie standard et des agents biologiques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules diffère selon le stade du cancer.

Le traitement de référence pour les stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules est la chirurgie. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade

avancé de la maladie (environ 25 à 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et les stades précoces ne représentent qu'environ 25 à 30%.

Les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCa) publiées en septembre 2010, indiquent que la stratégie thérapeutique des patients inopérables doit être orientée dès la 1ère ligne de traitement selon la présence ou non de ces mutations. D'autres critères interviennent également dans la décision thérapeutique : l'histologie de la tumeur, le score de performance du patient et ses comorbidités.

Chez les patients présentant une tumeur avec des mutations activatrices du gène de l'EGFR, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine-kinase. Trois inhibiteurs de tyrosine-kinase sont aujourd'hui indiqués en 1ère ligne de traitement : gefitinib (IRESSA), erlotinib (TARCEVA) et afatinib (GIOTRIF).

Chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR, la chimiothérapie à base d'un sel de platine reste la référence (sel de platine associé à l'une des molécules suivantes : gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel), vinorelbine ou pemetrexed). En cas de tumeur à prédominance non épidermoïde, le bévacizumab peut également être ajouté à cette bithérapie.

En deuxième ligne, le traitement de référence est une monothérapie : pemetrexed réservé aux tumeurs à prédominance non épidermoïde ou docétaxel ou une thérapie ciblée (erlotinib ou géfitinib) si celle-ci n'a pas été administrée en première ligne.

VARGATEF n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du CBNPC de type adénocarcinome localement avancé, métastatique, ou en rechute locale.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer bronchique à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
 - ▶ 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.

Au vu des données cliniques disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

Ainsi, la spécialité VARGATEF ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VARGATEF dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ VARGATEF n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du CBNPC de type adénocarcinome localement avancé, métastatique, ou en rechute locale (cf paragraphe 09).

Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot présentant des insuffisances dans la qualité de démonstration (Cf ci-dessus), la Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des résultats observés est insuffisant pour évaluer la quantité d'effet de VARGATEF et sa place dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type adénocarcinome localement avancé, métastatique, ou en rechute locale.

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

La Commission donne un avis défavorable 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 l'indication « En association au docétaxel est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, métastatique, ou en rechute locale, de type histologique adénocarcinome, après une première ligne de chimiothérapie. ».