

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **GIOTRIF (afatinib), inhibiteur de tyrosine kinase**

**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase**

#### **L'essentiel**

- ▶ Giotrif a l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs d'inhibiteur de tyrosine kinase (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
- ▶ Les données d'efficacité et de tolérance disponibles sont issues d'une comparaison versus une chimiothérapie à base de sels de platine. On ne dispose pas de données comparatives par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles (gefitinib, erlotinib).

#### **Stratégie thérapeutique**

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). Seuls 25 à 30% des patients sont diagnostiqués à un stade précoce.

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 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). 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 mais sans impact démontré sur la survie globale.

#### **■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

GIOTRIF est un traitement de première intention du CBNPC 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 reste à déterminer.

#### **Données cliniques**

L'évaluation de l'apport thérapeutique de l'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 ouverte randomisée ayant comparé l'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 l'afatinib 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 européen et 72 % asiatiques.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 11,1 mois dans le groupe afatinib versus 6,9 mois dans le groupe pemetrexed-cisplatine, soit un gain absolu de 4,2 mois en faveur de l'afatinib (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).

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

La durée médiane de la réponse objective dans le groupe afatinib 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 afatinib 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 réalisée dans une population exclusivement asiatique a montré des résultats concordants avec ceux de l'étude précédente. Un gain absolu de survie sans progression (critère principal) a été de 5,4 mois pour afatinib, en prenant comme comparateur l'association gemcitabine-cisplatine. Toutefois, il n'y a pas eu de gain de survie globale.

Les principaux événements indésirables rapportés dans le groupe afatinib ont été d'ordre digestif (diarrhée de grade 3, 15%, stomatite 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%).

Deux points soulèvent un problème de transposabilité des données présentées :

- Dans l'étude principale, 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 contrôle si celui-ci avait été suivi d'un traitement d'entretien par pemetrexed en monothérapie comme l'AMM l'autorisait.

- Dans l'étude asiatique, l'association gemcitabine-cisplatine a été prescrite alors qu'il ne s'agit pas du traitement de référence des cancers du poumon non à petites cellules en Europe.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par GIOTRIF est important
- 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

<sup>i</sup> \*\* 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 collectivité.

\*\* 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 »