

## **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis  
25 mai 2016**

*Date d'examen par la Commission : 11 mai 2016*

### ***afatinib***

#### **GIOTRIF 50 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28 (CIP : 34009 275 659 3 9)

#### **GIOTRIF 40 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28 (CIP : 34009 275 658 7 8)

#### **GIOTRIF 30 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28 (CIP : 34009 275 657 0 0)

#### **GIOTRIF 20 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28 (CIP : 34009 275 656 4 9)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

Code ATC	<b>L01XE13 (inhibiteur de tyrosine kinase)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu, à la demande du laboratoire, en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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. »</b>

**ASMR****Compte tenu :**

- des nouvelles données cliniques fournies, à savoir les résultats finaux de deux études versus chimiothérapie et les résultats intermédiaires exploratoires d'une étude de phase IIb versus un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le gefitinib,  
- et de son profil de tolérance, caractérisé par des troubles digestifs (diarrhée) et des rash cutanés,  
la commission de la Transparence estime que GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinases disponibles en première ligne du traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

## **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	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE13 afatinib

## **02 CONTEXTE**

---

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

Le 19 février 2014, dans le cadre de la demande d'inscription, la commission de la Transparence avait attribué un service médical rendu important et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de 1<sup>ère</sup> intention du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique)<sup>1</sup>.

Sur la base de nouvelles données cliniques, le laboratoire sollicite la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu par GIOTRIF et la demande de reconnaissance d'une amélioration mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

## **03 INDICATION THERAPEUTIQUE**

---

« En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR 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. »

## **04 POSOLOGIE**

---

« 40 mg/jour jusqu'à progression ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient.  
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

---

<sup>1</sup> Epidermal Growth Factor Receptor

(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 tous patients ayant auparavant bénéficié d'une réduction de dose.

Adaptation des doses à 30 ou 20 mg en cas d'effet indésirable de grade CTCAE 2 prolongé (48 heures de diarrhée et/ou > 7 jours d'éruption cutanée) ou non tolérés ou grade CTCAE > 3»

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La chirurgie est le traitement de choix des stades précoce 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. Le taux de survie à 5 ans est de 12% pour les stades avancés (IIIb/IV), contre 62% pour les stades avancés.

Selon le référentiel INCA<sup>2</sup>, la recherche systématique des mutations de l'EGFR est recommandée dans le bilan diagnostique.

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<sup>2</sup>. Trois inhibiteurs de tyrosine-kinase sont indiqués en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement chez les patients présentant une tumeur avec des mutations activatrices du gène de l'EGFR : le gefitinib (IRESSA), l'erlotinib (TARCEVA) et l'afatinib (GIOTRIF).

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. Aucune étude comparative entre ITK anti-EGFR, permettant de hiérarchiser les traitements, n'avait jusqu'à ce jour été fournie.

---

<sup>2</sup> INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de GIOTRIF sont les médicaments qui peuvent être utilisés dans le traitement de 1<sup>ère</sup> 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 (Cf Tableau 1).

Tableau 1 : Médicaments comparateurs cliniquement pertinents de GIOTRIF

NOM (DCI) Laboratoire	Classe pharmaco- thérapeutique identique oui / non	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
IRESSA (gefitinib) AstraZeneca	Oui	CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR	04/11/2009	Important	En traitement de 1 <sup>ère</sup> 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 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> 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.	Oui
TARCEVA (erlotinib) Roche	Oui	1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR	06/06/2012	Important	Dans l'indication 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apporte une ASMR mineure (de niveau IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.	Oui

### 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

GIOTRIF est pris en charge en Europe (Angleterre, Pays de Galles, Ecosse, Irlande, Allemagne, Pays-Bas, Suède, Norvège, Finlande, Pologne, Espagne, Italie, Belgique), au Canada, aux Etats-Unis, au Japon.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	19 février 2014 (Inscription)
Indication	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 (libellé)	Important dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> intention du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	-

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En février 2014, la Commission avait examiné les données suivantes :

- L'étude pivot LUX-LUNG 3 comparative par rapport à la chimiothérapie de référence cisplatine-pemetrexed, dans le traitement du CBNPC de type non-épidermoïde,
- L'étude LUX-LUNG 6 comparative par rapport à la chimiothérapie gemcitabine-cisplatine<sup>3</sup>, réalisée exclusivement dans une population asiatique.

Dans le cadre de la présente demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni des résultats définitifs des études LUX-LUNG 3<sup>4</sup> et LUX-LUNG 6<sup>5</sup> dont les données n'étaient pas finales lors de la demande d'inscription.

De plus, le laboratoire a fourni des résultats intermédiaires de l'étude LUX-LUNG 7<sup>6</sup> de phase IIb, randomisée, internationale, en ouvert, comparant l'afatinib et le gefitinib, en termes de survie sans progression, de délai avant échec du traitement et de survie globale, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, chez des patients atteints CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR. Les résultats de l'analyse finale sont attendus fin 2016.

<sup>3</sup> Le permetrexed n'étant pas disponible en Chine, le traitement standard y est l'association gemcitabine-cisplatine. Ce n'est pas le traitement de référence de traitement des adénocarcinomes, en Europe.

<sup>4</sup> Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;31:3327-34

<sup>5</sup> Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8016).

<sup>6</sup> Keunchil Park, Eng-Huat Tan, Ken O'Byrne et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016. Published Online April 12, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Etude versus cisplatine-pemetrexed

Etude	LUX-LUNG 3 <sup>4</sup>
Type de l'étude	Essai de phase III, international multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles (2 :1) en ouvert, versus comparateur actif
Date et durée de l'étude	Août 2009 à novembre 2013 Date de fin de collecte pour la première analyse de la SSP : 09 février 2012 et 14 novembre 2013 l'analyse finale (incluant les données matures de SG)
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'afatinib en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement par rapport à la chimiothérapie de référence, le cisplatine-pemetrexed, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), avec mutation EGFR.
METHODE	
Principaux critères de sélection	Inclusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes (<math>\geq 18</math> ans) atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV d'histologie de type adénocarcinome,</li> <li>- Statut EGFR déterminé par un laboratoire centralisé à l'aide du kit Therascreen EGFR 29 mutation,</li> <li>- Tumeur mesurable selon les critères RECIST</li> <li>- Score de performance (PS) ECOG 0 ou 1,</li> <li>- Espérance de vie de plus de 3 mois.</li> </ul> Non inclusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement antérieur par chimiothérapie pour une rechute ou maladie métastatique d'un CBNPC,</li> <li>- Traitement antérieur par thérapie ciblée TKI anti-EGFR.</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	25 pays et 133 sites (Asie, Australie, Europe, Amérique du Nord et Amérique du Sud) dont 52 sites en Europe et 9 en France.
Produits étudiés	Afatinib 40mg per os 1 fois par jour (escalade de dose possible à 50 mg/jour ou adaptation de doses à 30 mg ou 20 mg/jour) Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> en IV toutes les 3 semaines, avec un maximum de 6 cycles <sup>7</sup>
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) : durée entre la date de randomisation et la date de la 1 <sup>ère</sup> progression de la maladie, ou la date de décès du patient si celui-ci survient avant toute progression de la maladie (évaluation par un comité indépendant)
Critères de jugement secondaires	Taux de réponses objectives, taux de contrôle de la maladie, durée de la réponse objective, durée de contrôle de la maladie, survie globale, qualité de vie (questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC et son module poumon), tolérance
Taille de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de sujets nécessaires pour l'analyse de la SSP : 217 événements pour détecter un HR de 0,64 avec une puissance de 90% et un seuil de significativité bilatéral de 0,05. 330 patients prévus (avec stratification selon un ratio 2 :1 : 220 vs 110 patients)</li> <li>• Nombre de sujets nécessaires pour l'analyse de la SG : 209 événements. Au 14 novembre 2013, 213 événements avaient eu lieu.</li> </ul>
Méthode de randomisation	Randomisation avec un ratio de 2:1 avec stratification en fonction du type de mutation EGFR (dont la délétion de l'exon 19, mutation la plus fréquente) et de l'origine ethnique
Méthode d'analyse des résultats	Test du log-Rank et un modèle de Cox stratifiés en fonction du type de mutation EGFR et de l'origine ethnique. Analyse de Kaplan-Meier.

<sup>7</sup> La chimiothérapie était limité 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.

## Résultats

Populations d'analyse (cf tableau 2).

**Tableau 2 : Populations d'analyse (14 novembre 2013)**

Patients [N (%)]	Afatinib	Pemetrexed-cisplatine	Total
Recrutés			1 269
Randomisés (ITT)	230	115	345
Traités <sup>1</sup> (TS)	229 (100,0)	111 (100,0)	340 (100,0)
- Sous traitement à la date de l'analyse	21 (9,2)	0 (0,0)	21 (6,2)
Arrêt de traitement	208 (90,8)	111 (100,0)	319 (93,8)
- A l'issue des 6 cycles de chimiothérapie <sup>2</sup>	n.a.	60 (54,1)	60 (17,6)
- Progression de la maladie	174 (76,0)	19 (17,1)	193 (56,8)
- Autre événement indésirable	23 (11,8)	17 (15,3)	44 (12,9)
- Refus de poursuite de l'essai	6 (2,6)	11 (9,9)	17 (5,0)
- Perdus de vue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
- Autre raison	1 (0,4)	4 (3,6)	5 (1,5)

n.a : non applicable, 1. Patients ayant reçu au moins une dose du traitement d'étude (afatinib, pemetrexed+cisplatin), 2. Sont inclus les patients ayant progressé après 6 cycles de chimiothérapie.

La durée moyenne totale d'exposition a été de 436,1 jours dans le bras afatinib et de 85,0 jours dans le bras cisplatine-pemetrexed.

**Les caractéristiques des patients** étaient comparables entre les 2 groupes de traitement (cf Tableau 3).

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients – population randomisée**

	Afatinib	Cisplatine-pemetrexed	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)
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)
- Adénocarcinome prédominant*	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 <sup>1</sup>	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)
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)

\* Les patients avec une tumeur d'histologie de type mixte étaient inclus si l'adénocarcinome prédominait.

**Critère de jugement principal :** Survie sans progression évaluée par un comité indépendant  
La médiane de SSP a été de 11,2 versus 6,9 mois (soit un gain absolu de 4,3 mois) en faveur du bras afatinib, HR = 0,58 [0,43 ; 0,78] ; p = 0,0002<sup>8</sup>.

#### Critères de jugement secondaires

- Taux de réponses objectives (afatinib versus cisplatine-pemetrexed, comité indépendant) = 56,7% versus 22,6% ; OR = 4,8 [2,86 ; 8,08], p < 0,0001
- Taux de contrôle de la maladie = 90,4% versus 80,9% ; OR=2,3 [1,20 ; 4,36] ; p=0,0118
- Durée médiane de la réponse objective = 12,4 versus 5,5 mois
- Durée médiane de contrôle de la maladie = 13,6 versus 8,1 mois
- Survie globale<sup>9</sup> :
  - Population EGFR + totale : 28,2 mois dans chaque bras (HR 0,88, IC 95% [0,66-1,17] NS)
  - Sous population de patients avec une mutation de type délétion de l'exon 19 (Del 19) : 33,3 mois (n=112) versus 21,1 mois (n=57) soit +12,2 mois en faveur de l'afatinib (HR=0,54, IC 95% [0,36-0,79]), p=0,0015).
- Amélioration des symptômes liés au cancer du poumon et de la qualité de vie par rapport au cisplatine-pemetrexed :
  - Taux de patients avec amélioration de la dyspnée : 65 versus 50%, OR= 1,89, p= 0,0078
  - Retard du délai de détérioration des symptômes liés à la maladie : dyspnée : HR= 0,68 [0,50 ; 0,93], p=0,0129 ; toux : HR= 0,59 [0,40 ; 0,87], p=0,006
  - Amélioration de la qualité de vie : score global moyen significativement différent = 3,2 points [0,6; 5,8], p=0,015, avec différences respectives de 4,8, 4,4 et 3,2 points dans les dimensions relatives à l'activité physique, professionnelle et loisirs, et cognitive.

#### 9.1.2 Etude versus gemcitabine-cisplatine

Référence	LUX-LUNG 6 <sup>5</sup>
Type de l'étude	Essai de phase III, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles (2 :1) en ouvert, versus comparateur actif.
Date et durée de l'étude	Avril 2010 à décembre 2013 Date de fin de collecte pour la première analyse de la SSP : 29 octobre 2012 et 27 décembre 2013 pour l'analyse finale (incluant les données matures de SG)
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'afatinib en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement par rapport à la gemcitabine-cisplatine, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), avec mutation activatrice de l'EGFR.
<b>METHODE</b>	
Critères de sélection	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes (<math>\geq 18</math> ans) atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV d'histologie de type adénocarcinome,</li> <li>- Statut EGFR déterminé par un laboratoire centralisé à l'aide du kit Therascreen EGFR 29 mutation,</li> <li>- Tumeur mesurable selon les critères RECIST,</li> <li>- Score de performance (PS) ECOG 0 ou 1,</li> <li>- Espérance de vie de plus de 3 mois.</li> </ul>

<sup>8</sup> Avis du 19/02/2014 : Lors de la première analyse, la médiane de SSP était de 11,1 versus 6,9 mois (soit un gain absolu de 4,2 mois, p = 0,0004) en faveur du bras afatinib, HR = 0,58 [0,43 ; 0,78].

<sup>9</sup> Avis du 19/02/2014 : « 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). »

	Non inclusion: Traitement antérieur par chimiothérapie pour une rechute ou maladie métastatique d'un CBNPC, Traitement antérieur par thérapie ciblée TKI anti-EGFR.
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	3 pays et 36 sites (Chine, Corée du Sud et Thaïlande)
<b>Produits étudiés</b>	Afatinib 40mg per os 1 fois par jour (escalade de dose possible à 50 mg/jour ou adaptation de doses à 30 mg ou 20 mg/jour) Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> + cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> en IV toutes les 3 semaines, avec un maximum de 6 cycles
<b>Critère de jugement principal</b>	Survie sans progression : durée entre la date de randomisation et la date de la 1 <sup>ere</sup> progression de la maladie, ou la date de décès quelle qu'en soit la cause (évaluation par un comité indépendant)
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	Taux de réponses objectives, taux de contrôle de la maladie, durée de la réponse objective, durée de contrôle de la maladie, survie globale, qualité de vie (QLQ-C30), tolérance
<b>Taille de l'échantillon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nombre de sujets nécessaires : 217 événements pour détecter un HR de 0,64 avec une puissance de 90% et un seuil de significativité bilatéral de 0,05. 360 patients prévus (avec stratification selon un ratio 2 :1 : 240 vs 120 patients)</li> <li>Nombre de sujets nécessaires pour l'analyse de la SG : 237 événements. Au 27 décembre 2013, 246 événements avaient eu lieu Nombre de sujets randomisés : 364 patients (242 vs 122 patients)</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation avec un ratio de 2:1 avec stratification en fonction du type de mutation EGFR
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Test du log-Rank et un modèle de Cox stratifiés en fonction du type de mutation EGFR. Analyse de Kaplan-Meier.

## Résultats

### Nombre de sujets analysés

La majorité des arrêts de traitement observés étaient liés à une progression de la maladie (77,8%), dans le bras afatinib alors que 17,7% des patients du bras gemcitabine-cisplatine n'ont pas reçu les 6 cycles de traitement autorisés du fait d'une progression de la maladie et 33,6% ont arrêté leur traitement à l'issue des 6 cycles.

**Tableau 4 : Populations d'analyse (27 décembre 2013)**

Patients [N (%)]	Afatinib	Gemcitabine-cisplatine	Total
Recrutés			910
Randomisés (ITT)	242	122	364
Traités <sup>1</sup> (TS)	239 (100,0)	113 (100,0)	352 (100,0)
– Sous traitement à la date de l'analyse	57 (23,8)	0 (0,0)	57 (16,2)
Arrêt de traitement	216 (90,4)	113 (100,0)	329 (93,5)
– A l'issue des 6 cycles de chimiothérapie <sup>2</sup>	n.a.	38 (33,6)	38 (10,8)
– Progression de la maladie	186 (77,8)	20 (17,7)	206 (58,5)
– Autre événement indésirable	22 (9,2)	45 (39,8)	67 (19,0)
– Refus de poursuite de l'essai	7 (2,9)	7 (6,2)	14 (4,0)
– Perdus de vue	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,3)

n.a pour non applicable, 1 : Patients ayant reçu au moins une dose du traitement d'étude (afatinib, gemcitabine + cisplatine), 2 : Sont inclus les patients ayant progressé après 6 cycles de chimiothérapie.

## Caractéristiques des patients comparables entre les 2 groupes de traitement.

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients – population randomisée**

	Afatinib	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)
Mutation EGFR [N(%)]			
- Délétion 19	124 (51,2)	62 (50,8)	186 (51,1)
- L858R	92 (38,0)	46 (37,7)	138 (37,9)
- Autre	26 (10,7)	14 (11,5)	40 (11,0) <sup>10</sup>

**Critère de jugement principal :** Survie sans progression évaluée par un comité indépendant<sup>11</sup>

La médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois avec l'afatinib versus 5,6 mois avec la chimiothérapie, soit une prolongation de la médiane de survie sans progression de 5,4 mois en faveur de l'afatinib ( $p<0,0001$ ) (HR de progression ou de décès de 0,28 [0,20 ; 0,39] par rapport à la gemcitabine-cisplatine).

**Critères de jugement secondaires<sup>12</sup>**

Le taux de réponse objective a été significativement plus élevé dans le bras afatinib (68%) que dans le bras cisplatine-pemetrexed (23%) ( $OR= 7,572 [7,5 ; 12,7]$ ;  $p<0,0001$ ).

<sup>10</sup> Les 11,0% de patients (N =40) avec une mutation de l'EGFR autre que la délétion de l'exon 19 ou la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 n'ont pu être analysés séparément du fait de l'effectif faible et de l'hétérogénéité des mutations.

<sup>11</sup> Avis du 19/02/2014 : « 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],  $p<0,0001$ ). »

<sup>12</sup> Avis du 19/02/2014 : « 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],  $p = 0,7593$ ). »

Le taux de contrôle de la maladie a été de 93% dans le bras afatinib (versus 76% dans le bras cisplatine-pemetrexed), avec une probabilité d'être répondeur ou stable significativement plus élevée dans le bras afatinib que dans le bras cisplatine-pemetrexed (OR = 3,8 [2,0 ; 7,2], p < 0,0001).

**Tableau 6 : Taux de réponses objectives et taux de contrôle de la maladie –comité indépendant - population randomisée, toutes mutations EGFR (27 décembre 2013)**

N (%)	Afatinib	Gemcitabine-cisplatine
Patients randomisés	242 (100,0)	122 (100,0)
Réponse objective	164 (67,8)	28 (23,0)
OR	7,572 (IC 95% [4,522 ; 12,679], p<0,0001)	
Taux de contrôle de la maladie	224 (92,6)	93 (76,2)
OR	3,843 (IC 95% [2,039 ; 7,240], p<0,0001)	

A la date du 27 décembre 2013, 246 événements avaient eu lieu (un minimum de 237 événements était prévu au protocole pour pouvoir réaliser l'analyse). 162 patients (66,9%) des patients du bras afatinib et 84 patients (68,9%) des patients du bras sous chimiothérapie étaient décédés.

La survie globale médiane a été de 23,1 mois dans le bras afatinib et de 23,5 dans le bras chimiothérapie (HR 0,93, IC 95% [0,72-1,22], NS).

Chez les patients présentant une délétion de l'exon 19, il a été montré une réduction statistiquement significative du risque de décès de 36% (HR=0,64, IC 95% [0,44-0,94], p=0,0229), et une prolongation de la survie globale médiane de 13,0 mois (31,4 vs 18,4) comparativement à l'association gemcitabine-cisplatine.

Au 27 décembre 2013, le taux de patients ayant reçu une ligne de traitement ultérieure était similaire entre les deux bras (64% dans le bras afatinib versus 63% dans le bras gemcitabine-cisplatine).

### 9.1.3 Etude versus gefitinib

Etude	<b>Etude LUX-LUNG 7 Essai 1200.123</b>
Type de l'étude	Essai de phase IIb, multicentrique, randomisé en 2 groupes parallèles (1 :1) en ouvert, versus comparateur actif
Date et durée de l'étude	Inclusions entre décembre 2011 et août 2013 Date de fin de collecte pour la première analyse : 21 août 2015 Analyse de la SG prévue après 213 événements (32 mois de suivi)
Objectif de l'étude	Etudier l'efficacité et la tolérance de l'afatinib en 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement par rapport au gefitinib, chez les patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV), avec mutation activatrice de l'EGFR.
<b>METHODE</b>	
Critères de sélection	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adultes (<math>\geq</math> 18 ans) atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV d'histologie de type adénocarcinome,</li> <li>- Statut EGFR documenté déterminé par un laboratoire centralisé ou non de type délétion de l'exon 19 ou mutation ponctuelle L858R de l'exon 21,</li> <li>- Tumeur mesurable selon les critères RECIST,</li> <li>- Score de performance (PS) ECOG 0 ou 1,</li> </ul> <p>Non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement antérieur par chimiothérapie pour une rechute ou maladie métastatique d'un CBNPC,</li> <li>- Traitement antérieur par thérapie ciblée TKI anti-EGFR.</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	14 pays et 64 sites

<b>Produits étudiés</b>	Afatinib 40mg per os 1 fois par jour (augmentation de dose possible à 50 mg/jour ou adaptation de dose à 30 mg ou 20 mg/jour) Gefitinib 250mg per os 1 fois par jour
<b>Critère de jugement principal</b>	3 co-critères de jugement principal : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression (comité indépendant d'évaluation) : durée entre la date de randomisation et la date de la première progression de la maladie, ou la date de décès du patient si celui-ci survient avant toute progression de la maladie,</li> <li>- Délai avant échec du traitement<sup>13</sup> : délai entre la randomisation et la date d'arrêt du traitement, quelle qu'en soit la raison (toxicité, refus du patient, décès, autre),</li> <li>- Survie globale<sup>13</sup> : temps entre la date de randomisation et la date de décès toute cause confondue.</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Taux de réponses objectives, taux de contrôle de la maladie <sup>14</sup> , durée de la réponse objective, durée de contrôle de la maladie
<b>Taille de l'échantillon</b>	Lors de la conception de l'étude, les données étaient insuffisantes pour élaborer les hypothèses à tester au regard de la différence d'effet attendue. Par conséquent, l'étude a été construite comme une étude exploratoire de phase IIb avec un nombre suffisant de patients pour évaluer la différence entre les 2 traitements. 250 événements (progression ou décès) permettent d'estimer l'intervalle de confiance du HR de la SSP (à 95%) avec une précision de ± 0,25.
<b>Méthode de randomisation</b>	Randomisation avec un ratio de 1:1 avec stratification en fonction du type de mutation EGFR (Del 19 vs L858R) et des métastases cérébrales (présence versus absence)
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	Populations d'analyse : <ul style="list-style-type: none"> <li>- population randomisée : tous les patients randomisés traités ou non (Randomised Set RS), utilisée pour l'analyse des critères d'efficacité,</li> <li>- population randomisée et effectivement traitée : tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement (Treated Set TS), utilisée pour l'analyse de la tolérance.</li> </ul> Survie sans progression : modèle des risques proportionnels de Cox stratifié et analyse de Kaplan-Meier Délai avant échec du traitement : modèle des risques proportionnels de Cox et analyse de Kaplan-Meier Survie globale : test du log-Rank stratifié, modèle des risques proportionnels de Cox et analyse de Kaplan-Meier

## Résultats

Les résultats présentés ci-après correspondent à la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire planifiée après 250 événements (progression ou décès).

**Tableau 7 : Population d'analyse**

Patients [N (%)]	Afatinib	Gefitinib	Total
Randomisés (ITT)	160 (100)	159 (100)	319 (100)
Traités* (TS)	160 (100)	159 (100)	319 (100)
– Sous traitement à la date de l'analyse	20 (12,5)	10 (6,3)	30 (9,4)
Arrêt de traitement	140 (87,5)	149 (93,7)	289 (90,6)
– Progression de la maladie (évaluation indépendante)	111 (69,4)	119 (74,8)	230 (72,1)

\*Patients ayant reçu au moins une dose du traitement d'étude (afatinib, gefitinib).

<sup>13</sup> Ce critère a été introduit suite à un amendement en cours d'étude.

<sup>14</sup> Ce critère était initialement un critère principal et a basculé en critère secondaire suite à un amendement en cours d'étude.

## Caractéristiques des patients comparables entre les 2 bras de traitement.

**Tableau 8 : Caractéristiques des patients – population randomisée**

	Afatinib	Gefitinib	Total
Population randomisée [N(%)]	160 (100)	159 (100)	319 (100)
Sexe N(%)			
Hommes	69 (43,1)	53 (33,3)	122 (38,2)
Femmes	91 (56,9)	106 (66,7)	197 (61,8)
Age médian [années] (+écart-type)	63 (30 – 86)	63 (32 – 89)	63 (30 89)
Origine ethnique [N(%)] <sup>1</sup>			
Caucasiens	66 (41,2)	71 (44,7)	137 (42,9)
Asiatiques	94 (58,8)	88 (55,3)	182 (57,1)
Tabac [N(%)]			
N'ayant jamais fumé	106 (66,3)	106 (66,7)	212 (66,5)
Fumeur ou ancien fumeur	54 (33,7)	53 (33,3)	107 (33,5)
Score de performance [N(%)]			
0	51 (31,9)	47 (29,6)	221 (69,3)
1	109 (68,1)	112 (70,4)	98 (30,7)
Stade de la maladie [N(%)]			
IIIB	8 (5,0)	3 (1,9)	11 (3,4)
IV	152 (95,0)	156 (98,1)	308 (96,6)
Métastase cérébrale <sup>15</sup> [N(%)]			
Oui	26 (16,3)	25 (15,7)	51 (16,0)
Non	134 (83,7)	134 (84,3)	268 (84,0)
Mutation EGFR <sup>15</sup> [N(%)]			
L858R	67 (41,9)	66 (41,6)	133 (41,7)
Délétion 19	93 (58,1)	93 (58,5)	186 (58,3)

**Co-critères de jugement principal : survie sans progression, délai avant échec du traitement, survie globale<sup>16</sup>**

**Survie sans progression :** la médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois dans le bras afatinib versus 10,9 mois dans le bras gefitinib ( $HR=0,73$  IC95% [0,57 ; 0,95],  $p=0,0165$  en faveur de l'afatinib). Cette différence de 0,1 mois n'est pas cliniquement pertinente.

L'analyse en sous-groupes pré-spécifiés des différents types de mutations activatrices de l'EGFR n'a pas mis en évidence de différence de la SSP, quel que soit le type de mutation (Leu858Arg ou Exon 19 délétion).

**Délai avant échec du traitement :** Le délai moyen avant échec du traitement par afatinib était de 13,7 mois versus 11,5 mois chez les patients traités par gefitinib, soit une amélioration de 2,2 mois ( $HR=0,73$  IC95% [0,58 ; 0,92],  $p=0,0073$ ).

Des analyses en sous-groupes pré-spécifiés des différents types de mutations activatrices de l'EGFR ont montré chez les patients :

- avec une mutation de type délétion de l'exon 19, une différence significative en faveur de l'afatinib en terme de délai moyen avant échec du traitement avec 14,7 mois dans le groupe afatinib (versus 12,9 mois dans le groupe gefitinib), soit une amélioration de 1,8 mois ( $HR=0,73$  IC95% [0,54 ; 0,99],  $p=0,0441$ ),
- avec mutation ponctuelle L858R de l'exon 21 : absence de différence significative entre les 2 groupes.

<sup>15</sup> Critère de stratification

<sup>16</sup> Les premières données de survie globale ne sont pas suffisantes pour faire l'objet d'une analyse, avec 93 événements dans le bras afatinib versus 101 dans le bras gefitinib. L'analyse de la SG est prévue après 213 événements (soit une estimation de 32 mois de suivi).

## Critères de jugement secondaires

Le taux de patients présentant une réponse objective a été significativement plus élevé dans le bras afatinib (70%) que dans le bras gefitinib (56%) ( $OR= 1,873$  IC 95% [1,18 – 2,99];  $p=0,0083$ ). La durée de la réponse objective a été de 10,1 mois dans le bras afatinib (IC 95% [7,8 – 11,1] et de 8,4 mois dans le bras gefitinib (IC 95% [7,7 – 10,9]).

Le taux de contrôle de la maladie a été de 91,3% dans le bras afatinib versus 87,4% dans le bras gefitinib  $OR= 1,55$  IC 95% [0,75 – 3,22]; NS.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes sur le maintien de la qualité de vie (EQ-5D et EQ-VAS) avec l'afatinib par rapport au gefitinib.

	Afatinib (n=160)	Gefitinib (n=159)	p
EQ-5D			
Valeur initiale moyenne (SD)	0,72 (0,26)	0,73 (0,25)	-
Valeur finale moyenne (SE)	0,77 (0,01)	0,80 (0,01)	NS
EQ-VAS			
Valeur initiale moyenne (SD)	69,7 (19,3)	71,2 (17,0)	-
Valeur finale moyenne (SE)	74,5 (1,1)	76,0 (1,1)	NS

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

Les nouvelles données des études LUX-LUNG 3 et LUX-LUNG 6 ne modifient pas le profil de tolérance précédemment observé dans ces 2 études. Dans l'étude LUX-LUNG 3, les principaux événements indésirables reliés au traitement rapportés dans le groupe GIOTRIF étaient d'ordre digestif : diarrhée (95,2% des patients), stomatite (72,9%) ou cutanéo-muqueux : rash/acné (89,5%), paronychie (62,4%). Dans le groupe chimiothérapie, les principaux événements indésirables reliés au traitement étaient : nausée (65,8%), diminution de l'appétit (53,2%), fatigue (46,8%), vomissement (42,3%), neutropénie (31,5%). Les principaux événements indésirables de grade 3 reliés au traitement rapportés dans le groupe GIOTRIF étaient rash/acné (16,2% des patients), diarrhée<sup>17</sup> (14,8%), paronychie (12,7%), stomatite (8,3%). Dans le groupe chimiothérapie, les principaux événements indésirables de grade 3 reliés au traitement étaient la neutropénie (15,3%), la fatigue (12,6%), la leucopénie (8,1%).

Dans l'étude LUX-LUNG 3, la dose d'afatinib a été réduite dans 58% des cas et dans 33% des cas dans LUX-LUNG 6.

Dans l'étude LUX-LUNG 7, comparative versus gefitinib, le taux de patients ayant présenté un événement indésirable était de 98,8% dans le bras afatinib et de 100% dans le bras gefitinib. La quasi-totalité des patients ont présenté au moins un événement indésirable relié au traitement (97,5% dans le bras afatinib versus 96,2% dans le bras gefitinib). Les arrêts de traitement pour événement indésirable relié au traitement étaient de 6,3% dans les deux bras de traitement. Le taux de patients ayant présenté un événement indésirable grave (EIG) relié au traitement était de 10,6% dans le bras afatinib et de 4,4% dans le bras gefitinib. Un seul patient, dans le bras gefitinib, a présenté un événement indésirable grave relié au traitement ayant entraîné le décès. Dans les deux bras de l'étude, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre digestif: diarrhée (90,0% versus 61,0% des patients), stomatites (64,4% versus 23,9%) et nausées (16,3% versus 13,8%) et cutanéo-muqueux : rash/acné (88,8% versus 81,1%), paronychies (55,6% versus 17,0%). Les événements indésirables de grade 3 les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée et les rash/acné dans le bras afatinib (11,9% et 9,4% des patients) et les augmentations des transaminases (AIAT/AsAT) dans le bras gefitinib (7,5% versus 0% pour l'afatinib). La dose d'afatinib a été réduite dans 42% des cas.

<sup>17</sup> Soit plus de 7 selles par jour, indication d'hospitalisation, trouble ionique.

## 9.2.2 Données issues des PSUR

Depuis l'obtention de l'AMM en Europe, GIOTRIF a fait l'objet de 3 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR/PBRER) couvrant la période du 26 septembre 2013 au 25 mars 2015. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés sont des EI communs à la classe des TKI, avec :

- le SOC « affections gastro-intestinales » : 40,1% des EI rapportés : nausées (2,0%) ; diarrhées (24,5%) et stomatite (5,5%) ;
- le SOC « affections de la peau et du tissu cutané » 17,8% des EI rapportés : rash (9,2%).

L'analyse des données de tolérance reçues au cours de la période du 26 septembre 2014 au 25 mars 2015 et de l'ensemble des données collectées depuis la date de première commercialisation suggère un lieu de cause à effet entre GIOTRIF et la pancréatite aiguë. De ce fait, la pancréatite, auparavant listée comme risque important potentiel, est maintenant considérée comme un risque important dans le PGR. Cet EI est gardé sous surveillance.

## 9.2.3 Données issues du RCP

### « Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés chez des patients traités par GIOTRIF. La diarrhée peut induire une déshydratation avec ou sans insuffisance rénale, ayant conduit au décès dans de rares cas. La diarrhée est généralement apparue au cours des 2 premières semaines de traitement. La diarrhée de grade 3 est le plus souvent survenue au cours des 6 premières semaines de traitement. [...]

### Événements indésirables cutanés

Des cas d'éruption cutanée/acné ont été rapportés chez des patients traités par ce médicament. En général, l'éruption cutanée est de type érythémateuse et acnéique légère ou modérée et peut apparaître ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. [...] La survenue de bulles, de vésicules et d'exfoliations cutanées a été rapportée, y compris de rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson. Le traitement par ce médicament doit être interrompu ou arrêté en cas d'apparition de bulles, de vésicules ou d'exfoliations sévères ».

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

GIOTRIF n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître dans le panel de prescription IMS-Analysis.

## 09.4 Résumé & discussion

Dans l'étude LUX-Lung 3, l'afatinib a montré, par rapport au cisplatine-pemetrexed, une différence significative en médiane de SSP de 4,3 mois (11,2 versus 6,9 mois) et un hazard ratio (HR) de survie sans progression (SSP) de 0,58 (IC95% [0,43-0,78], p=0,0002).

Les résultats finaux de l'étude LUX-Lung 6 réalisée exclusivement dans une population asiatique, contrôlée versus une chimiothérapie non considérée comme étant le traitement de référence des adénocarcinomes en Europe, étaient concordants avec ceux de l'étude LUX-Lung 3.

L'analyse des données finales de survie globale des études LUX-Lung 3 et LUX Lung 6, n'a montré d'avantage de l'afatinib versus chimiothérapie que dans la sous-population des patients présentant une délétion de l'exon 19.

L'étude LUX-Lung 7, de phase IIb, a comparé l'afatinib à un autre inhibiteur de tyrosine, le gefitinib, en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC avec mutation positive de l'EGFR dans une population asiatique et non asiatique (319 patients randomisés), sur la base de trois co-critères de jugement principaux : survie sans progression, délai avant échec du traitement, survie globale. Ce dernier co-critère n'a pu être évalué. Les nombreuses limites de cette étude, notamment l'absence de calcul du nombre de sujets nécessaire, la modification des critères principaux et secondaire en cours d'étude, l'absence d'ajustement du risque alpha pour contrecarrer la multiplicité des tests

statistiques, confèrent aux résultats intermédiaires un caractère exploratoire nécessitant une étude confirmatoire de méthodologie correcte pour pouvoir être pris en compte.

Les données disponibles confirment le profil de tolérance de GIOTRIF caractérisé par des troubles digestifs (diarrhée, en particulier diarrhée de grade 3 avec un taux de 11,9% à 15% selon les études) et des événements indésirables cutanés (rash cutané). Dans l'étude versus gefitinib, les arrêts de traitement pour événement indésirable relié au traitement ont concerné la même proportion de patients dans les 2 groupes. La dose d'afatinib a été réduite dans 42% des cas. Davantage de patients du groupe afatinib ont rapporté un EI grave relié au traitement ou un EI d'ordre digestif ou cutanéo-muqueux.

## 09.5 Programme d'études

### Etudes demandées par les autorités d'enregistrement (EMA, FDA)

Pays/ Autorité compétente	Etudes demandées	Date prévue de soumission du rapport/données
Europe/EMA	Données complémentaires d'efficacité et de tolérance de l'afatinib 40mg chez les patients présentant une mutation EGFR et ayant reçu une chimiothérapie [NCT02208843].	Q2 2016 (interim) Q4 2017 (final)
Etats-Unis/FDA	Essai pharmacocinétique pour déterminer la dose appropriée de GIOTRIF (afatinib) chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère	Décembre 2015

L'afatinib est actuellement en phase III de son développement clinique dans les cancers ORL métastatique/récurrent et localement avancé. L'étude LUX-HEAD & NECK 1 vise à déterminer si afatinib peut prolonger la survie sans progression (critère d'évaluation primaire) et améliorer la survie globale des patients souffrant d'un cancer récurrent/métastatique de la tête et du cou dont la maladie a progressé par suite d'un traitement à base de platine. Les résultats de cette étude sont attendus en 2017 [NCT01345682]. L'étude LUX- HEAD&NECK 2 évaluera si afatinib peut prévenir la récurrence de la maladie et améliorer la survie globale chez des patients souffrant d'un cancer localement avancé par suite d'une chimio-radiothérapie. Les résultats de cette étude sont attendus en 2018 [NCT01345669].

L'étude LUX-Lung 8, visant à déterminer si afatinib peut prolonger la survie sans progression (critère d'évaluation primaire) et améliorer la survie globale des patients souffrant d'un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde a fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour une extension d'indication et permis l'obtention d'une AMM le 30 avril 2016 chez les patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de type épidermoïde après chimiothérapie [NCT01523587].

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les nouvelles données ne permettent pas de modifier la place dans la stratégie thérapeutique définie dans l'avis de Transparence du 18 février 2014. GIOTRIF reste un traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR. Les données comparatives disponibles ne permettent pas de préciser sa place vis-à-vis des autres inhibiteurs de tyrosine kinases disponibles (gefitinib, erlotinib). Le choix entre les 3 inhibiteurs de tyrosine kinases doit prendre en compte le rapport bénéfice/risques (profil de tolérance) de chaque molécule.

# 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

## 011.1 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques fournies, à savoir les résultats finaux de deux études versus chimiothérapie et les résultats intermédiaires exploratoires d'une étude de phase IIb versus un autre inhibiteur de tyrosine kinase, le gefitinib,
- et de son profil de tolérance, caractérisé par des troubles digestifs (diarrhée) et des rash cutanés, la commission de la Transparence estime que GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinases disponibles en première ligne du traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

## 011.2 Population cible

La demande de réévaluation de l'ASMR sollicitée par le laboratoire ne modifie pas la population cible précédemment évaluée 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 (1<sup>ère</sup> 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 d'environ 39 500 nouveaux cas annuels en France, en 2012<sup>18</sup> (soit le 2<sup>ème</sup> cancer en terme d'incidence chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme). Parmi eux, environ 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000)<sup>19, 20</sup> 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 1<sup>ère</sup> 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 CBNPC<sup>21</sup>. Dans l'étude BIOMARQUEURS France, le taux de patients mutés EGFR était de 11% sur près de 18 000 patients éligibles à la recherche de biomarqueurs (CBNPC non épidermoïdes de stade IV)<sup>22</sup>.

Ainsi, on peut estimer la population cible des patients éligibles à un inhibiteur de tyrosine kinase, dont l'afatinib (GIOTRIF) fait partie, en première ligne à un maximum de 2 700 patients par an.

<sup>18</sup> 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>

<sup>19</sup> F. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbeau H, Benichou-Flurin M, et al. Épidémiologie 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.

<sup>20</sup> INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon : Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.

<sup>21</sup> 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-specific-aux-therapies-ciblées>

<sup>22</sup> Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387: 1415-26.