



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 septembre 2019

afatinib

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

| | |
|----------------------|--|
| Code ATC | L01XE13 (inhibiteur de tyrosine kinase) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indication concernée | « 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. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | 25 septembre 2013 (procédure centralisée) Extension d'indication (carcinome épidermoïde en seconde ligne) : 31/03/2016 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | 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 | 2019 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres Agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de la tyrosine kinase L01X13 afatinib |

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux par tacite reconduction pour une durée de 5 ans à compter du 25 juillet 2014.

Dans son avis d'inscription du 19/02/2014 concernant l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR, la CT avait attribué à GIOTRIF un SMR important.

Le laboratoire sollicite le maintien du remboursement dans l'indication « 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. ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans les traitements suivants :

- 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. [indication concernée par la demande de renouvellement d'inscription]
- Patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde, localement avancé ou métastatique, progressant sous ou après chimiothérapie à base de platine (voir rubrique 5.1 du RCP) [indication non concernée par la présente demande]. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une étude (nommée GioTag) observationnelle non comparative dont l'objectif était notamment le recueil de la durée de traitement et les modifications de posologie survenues après instauration d'un traitement par afatinib¹. Compte tenu de son objectif, cette étude ne permet pas d'évaluer l'apport de l'afatinib versus les anti-EGFR disponibles dans la stratégie thérapeutique et de ce fait elle ne sera pas retenue.
- des analyses post hoc issues des études Lung 2,3 et 6^{2,3,4,5}. Ces études ont été déjà évaluées par la Commission.
- une méta-analyse en réseau dont l'objectif était d'évaluer si la survie sans progression et la tolérance de l'osimertinib étaient supérieures aux autres inhibiteurs de l'EGFR⁶. Compte tenu de son objectif, cette étude ne sera pas retenue.
- le dossier cite une étude nommée RealGiDo⁷ ayant un objectif d'évaluation médico-économique et dont les résultats ne sont pas encore disponibles.

Au total, compte tenu de leur méthodologie notamment des analyses pos-hoc ou de leur objectif, ces données ne permettent pas d'évaluer la quantité d'effet de GIOTRIF par rapport aux comparateurs disponibles et par conséquent, elles ne seront pas retenues.

04.2 Tolérance

4.2.1 Données de pharmacovigilance issues des PSUR.

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des 7 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR/PBRER), couvrant la période du 26 septembre 2013 au 25 septembre 2017.

Pendant la période couverte par le dernier PSUR, un signal a été ouvert puis clos. Il s'agissait des affections unguéales et capillaires. Les résultats de l'étude 1200.131 ont apporté des éléments de preuves suffisants afin de démontrer la relation causale entre l'afatinib et les affections unguéales. À l'inverse, les éléments de preuve étaient insuffisants afin d'établir une relation causale entre l'afatinib et les affections capillaires. Le terme « Affections unguéales » a été ajouté à la liste des effets indésirables du RCP de GIOTRIF. Les affections unguéales ne sont pas considérées comme un risque important et leur ajout à la liste des effets indésirables ne modifie pas le rapport bénéfice/risque de GIOTRIF.

¹ Hochmair MJ, Morabito A, Hao D. Sequential treatment with afatinib and osimertinib in patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. *Future Oncol*. 2018 Nov;14(27):2861-2874.

² Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J Thorac Oncol*. 2016 Mar;11(3):380-90.

³ Yang JC, Sequist LV, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):830-8.

⁴ Wu YL, Sequist LV, Tan EH. Afatinib as First-line Treatment of Older Patients With EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Subgroup Analyses of the LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, and LUX-Lung 7 Trials. *Clin Lung Cancer*. 2018 Jul;19(4):e465-e479.

⁵ Yang JC, Sequist LV, Zhou C. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol*. 2016 Nov;27(11):2103-2110.

⁶ Lin JZ, Ma SK, Wu SX et al. A network meta-analysis of nonsmall-cell lung cancer patients with an activating EGFR mutation: Should osimertinib be the first-line treatment? *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(30):e11569.

⁷ Halmos B, Tan EH, Soo RA et al. Impact of Afatinib Dose Modification on Safety and Effectiveness in Patients with EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC: Results from a Global Real-World Study (RealGiDo). *Lung Cancer*. 2019 Jan. Vol 127 : 103-111.

4.2.2 Données issues du RCP

Date et teneur synthétique des rectificatifs survenus depuis la dernière évaluation par la CT (tableau 1) :

Tableau 1 : Principales modifications du RCP

| Numéro de variation | Date approbation | Descriptif |
|------------------------|------------------|---|
| EMA-H-C-2280-II-0015 | 19/11/2015 | <ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'un effet indésirable (pancréatite) en section 4.8 du RCP - Mise au template 9.1 - Regroupement des RCP des différents dosages |
| EMA-H-C-2280-II-0012 | 31/03/2016 | <ul style="list-style-type: none"> - Extension d'indication avec mise à jour des rubriques 4.1 et 5.1 du RCP avec le CBNPC de type épidermoïde - Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP pour les Mises en garde spéciale et précaution d'emploi avec les données d'études cliniques Lux Lung 3 et 8 - Mise à jour de la rubrique 4.8 des EI du RCP avec les données de l'étude Lux Lung 8 (1200.125). Pas d'ajout d'effet indésirable. |
| EMA-H-C-2280-II-0019 | 15/09/2016 | <ul style="list-style-type: none"> - Ajout des EI rares Syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique toxique en section 4.8 du RCP à partir des informations recueillies depuis la commercialisation |
| EMA-H-C-2280-II-0020 | 10/11/2016 | <ul style="list-style-type: none"> - Ajout en section 4.8 et 5.1 du RCP des résultats essais Lux Lung 7 (1200.123) étude de phase II en ouvert comparant l'efficacité et la sécurité de afatinib au géfitinib. |
| EMA-H-C-2280-II-0017 | 14/11/2016 | <ul style="list-style-type: none"> - Suite aux résultats de l'étude 1200.216, modification des informations relatives à la prise en charge des patients insuffisant rénaux en rubrique 4.2 du RCP (Posologie et mode d'administration). La section 5.2 est mise à jour en conséquence. L'insuffisance rénale ne nécessite pas une adaptation de dose systématique mais les patients avec une insuffisance rénale sévère doivent être surveillés et la dose ajustée si elle n'est pas tolérée. L'administration n'est pas recommandée pour les DFG <15 ml/min/1,73m² ou chez les patients dialysés. |
| EMA-H-C-2280-II-0022 | 23/02/2017 | <ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'informations en rubrique 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) du RCP concernant les mécanismes de résistances à l'afatinib (mutation secondaire T790M) |
| EMA-H-C-2280-II-0023 | 13/07/2017 | <ul style="list-style-type: none"> - Ajout effet indésirable « troubles unguéaux » parmi les effets indésirables fréquents en rubrique 4.8 du RCP suite aux résultats de l'essai de phase III 1200.131 |
| EMA/H/C/002280/R/0026 | 16/05/2018 | <ul style="list-style-type: none"> - Renouvellement d'AMM ; modifications mineures du RCP et retrait de la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance particulière |
| EMA/H/C/002280/II/0028 | 28/06/2018 | <ul style="list-style-type: none"> - Ajout en 5.1 du RCP (propriétés pharmacodynamiques) d'informations relatives au traitement des patients naïfs d'ITK anti-EGFR porteurs d'une tumeur présentant des mutations rare de l'EGFR (données issues des études Lux Lung 3, 6 et 2 soit 1200.22, 1200.32 et 1200.34) |

4.2.3 Plan de gestion des risques

Une activité de pharmacovigilance de routine est mise en place pour l'ensemble des risques importants identifiés et potentiels ainsi que pour les informations manquantes. A la date du PGR (20 décembre 2017), 2 études menées dans le cadre du plan de pharmacovigilance de GIOTRIF ont été terminées. Par ailleurs, aucune étude d'efficacité post-autorisation n'est prévue.

- Mesures de minimisation du risque

Afin de minimiser les risques, des précautions d'emploi et de surveillance avant et pendant la mise sous traitement sont préconisées dans le RCP et la notice, ainsi que des modalités de prise en charge adaptées de certains effets indésirables, reposant sur des traitements symptomatiques voire des modifications ou des interruptions de doses.

Le PGR décrit les mesures de minimisation des risques (tableau 2). Aucune mesure additionnelle de minimisation des risques n'a été demandée par les Autorités.

Tableau 2 : Activités du PGR (version 7.0) en fonction des risques importants identifiés, potentiels ou informations manquantes

| | Risques | Actions mises en place |
|--------------------------------------|---|---|
| Risques importants identifiés | Diarrhée (incluant la déshydratation et l'insuffisance rénale secondaire à une diarrhée) | Décrit de façon adéquate dans le RCP en sections 4.2, 4.4 et 4.8. |
| | Réactions cutanées sévères | Décrit de façon adéquate dans le RCP en sections 4.2, 4.4 et 4.8. |
| | Affection pulmonaire interstitielle | Décrit de façon adéquate dans le RCP en sections 4.2, 4.4 et 4.8. |
| | Kératite | Décrit de façon adéquate dans le RCP en sections 4.4 et 4.8. |
| | Insuffisance hépatique | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.4. |
| | Pancréatite | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.8. |
| Risques importants potentiels | Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)/Insuffisance cardiaque | Décrit dans le RCP en section 4.4. |
| | Toxicité sur la reproduction | Décrit dans le RCP en section 4.6. |
| | Perforation gastro-intestinale | Sans objet. |
| | Réactions d'hypersensibilité | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.3. |
| | Survie faible à la suite de l'utilisation hors-AMM d'afatinib en association avec la vinorelbine dans le traitement du cancer du sein | Sans objet. |
| | Utilisation en association avec la chimiothérapie | Sans objet |
| Informations manquantes | Population pédiatrique (<18 ans) | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.2. |
| | Insuffisants rénaux sévères | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.2. |
| | Insuffisants hépatiques sévères | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.2. |
| | Insuffisants cardiaques | Décrit de façon adéquate dans le RCP en section 4.4. |

04.3 Conclusion

L'ensemble des données analysées précédemment ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité et de tolérance connu pour ces spécialités.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19/02/2014, la place de GIOTRIF dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de première ligne de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19/02/2014 n'a pas à être modifiée.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de 1^{ère} ligne du cancer bronchique

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ 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.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

- ▶ Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : GIOTRIF n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GIOTRIF, comprimé pelliculé, reste important 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de GIOTRIF, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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.

▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.