

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
23 OCTOBRE 2019

dacomitinib
VIZIMPRO 15 mg, 30 mg, 45 mg, comprimé

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

VIZIMPRO (dacomitinib) est un traitement de première ligne du CBNPC EGFR muté. Les données comparatives disponibles ne permettent pas de préciser sa place vis-à-vis des autres ITK disponibles. Le choix entre les inhibiteurs de tyrosine kinases doit prendre en compte à la fois les résultats d'efficacité et le profil de tolérance de chaque molécule.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« VIZIMPRO, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). »
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'un gain absolu de 5,5 mois en termes de survie sans progression par rapport au géfitinib (IRESSA) dans une étude ouverte alors qu'une méthodologie en double-aveugle était réalisable, - le surcroît de toxicité avec VIZIMPRO avec notamment une incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 plus élevée avec VIZIMPRO (71,4%) qu'avec IRESSA (47,8%), - l'absence de démonstration d'un gain en termes de survie globale et de qualité de vie, <p>la commission de la Transparence considère que VIZIMPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.</p>
ISP	VIZIMPRO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En cas de CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (géfitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA, afatinib GIOTRIF, dacomitinib VIZIMPRO) est préconisée en première ligne de traitement. Les données comparatives disponibles ne permettent de préciser la place de VIZIMPRO vis-à-vis des autres ITK disponibles. Le choix entre les inhibiteurs de tyrosine kinases doit prendre en compte à la fois les résultats d'efficacité et le profil de tolérance de chaque molécule
Population cible	La population cible de VIZIMPRO en première ligne est estimée à environ 2 700 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités VIZIMPRO (dacomitinib), comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

VIZIMPRO a obtenu l'AMM le 2 avril 2019 dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

VIZIMPRO est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la mutation EGFR, présente dans 13% des cancers bronchiques non à petites cellules¹.

02 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), est retrouvée dans 10 à 15% des cas. Selon le référentiel INCA², la recherche des mutations de l'EGFR, impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, est systématiquement recommandée pour le bilan diagnostique et conditionne la prise en charge thérapeutique.

Au stade localement avancé ou métastatique, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. En première ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR de 1^{ère} génération (gefitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA) ou 2^{ème} génération (afatinib GIOTRIF) est préconisée³.

Depuis 2016, l'osimertinib (TAGRISSO) a intégré l'arsenal thérapeutique ciblant spécifiquement la mutation EGFR T790M, et est un traitement de 2^{ème} ligne du CBNPC avancé ou métastatique après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR.

Malgré ces traitements, au stade localement avancé ou métastatique, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie à 5 ans inférieur à 5%. Le besoin médical est partiellement couvert, il persiste un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients^{4,5}.

¹ INCa. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique#ind21976>.)

² INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

³ Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv192-iv237

⁴ Site de l'American Cancer Society <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-celllung-cancer-survival-rates> page consultée le 29/08/2019

⁵ Cetin K et al. Survival by histologic subtype in stage IV non small cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. *Clin Epidemiol* 2011; 3: 139–48.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de VIZIMPRO sont les médicaments utilisés en 1^{ère} ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

03.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
IRESSA (gefitinib) <i>Astrazeneca</i>	Oui	traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	23/09/15 (RI)	Important	04/11/2009 : En traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, IRESSA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à carboplatine plus paclitaxel. En traitement de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, les données disponibles sont limitées : moins de 5% des patients inclus dans les deux études présentées avaient une tumeur présentant une mutation de l'EGFR. Par conséquent, la commission considère qu'IRESSA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la prise en charge habituelle.	Oui
TARCEVA (erlotinib) <i>Roche</i>	Oui	traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	26/02/16 (RI)	Important	06/06/2012 : En première ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.	Oui
GIOTRIF (Afatinib) <i>Boehringer ingelheim</i>	Oui	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.	19/02/14	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.	Oui

*classe

pharmaco-thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VIZIMPRO sont les médicaments cités dans le tableau.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours			
Allemagne				
Pays-Bas				
Belgique				
Espagne				
Italie				
Japon	Oui (08 janvier 2019)	Oui	Oui (1 ^{er} mars 2019)	Idem

Aux Etats-Unis, VIZIMPRO dispose d'une AMM depuis septembre 2018 AMM avec le libellé suivant: «*VIZIMPRO is a kinase inhibitor indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletion or exon 21 L858R substitution mutations as detected by an FDA-approved test.* »

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé pour VIZIMPRO (dacomitinib) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices de l'EGFR.

Les données qui seront prises en compte dans le cadre de la présente évaluation sont :

- Une étude de phase III (ARCHER-1050), randomisée, en ouvert, multicentrique réalisée chez 452 patients patients avec un CBNPC de stade IIIb ou IV, avec mutations activatrices de l'EGFR, non précédemment traités dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de dacomitinib (VIZIMPRO) versus gefitinib (IRESSA).

Les données qui ne peuvent être retenues dans le cadre de l'évaluation à savoir :

- Une étude de phase II (07471017) non comparative, mono-groupe, en ouvert, multicentrique réalisée chez 45 patients avec un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la tolérance de dacomitinib. En raison du caractère non comparatif de l'étude, les résultats de cette étude ne seront pas présentés.

05.1 Efficacité

5.1.1 Etude ARCHER-1050

Référence	Etude ARCHER-1050 ^{6, 7}
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01774721
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de dacomitinib versus gefitinib, en première ligne de traitement du CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR
Type de l'étude	Essai de phase III de supériorité, randomisée, multicentrique, en ouvert, comparatif versus traitement actif
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : avril 2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : juillet 2016 Etude conduite dans 71 centres dans 7 pays (aucun centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients âgé d'au moins 20 ans au Japon et en Corée et d'au moins 18 ans dans les autres pays- Diagnostic (histologique ou cytologique) de CBNPC d'histologie adénocarcinome de stade IIIb/IV,- Absence de traitement antérieur pour le CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement adjuvant ou néo-adjuvant doit avoir été terminé au minimum 12 mois avant la rechute. Aucun traitement précédent par un ITK n'est autorisé.- Présence d'une mutation de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21), évaluée par un test validé- Indice de performance ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance) de 0-1- Maladie mesurable par RECIST v1.1- Fonction rénale satisfaisante- Fonction hématologique satisfaisante

⁶ Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1454-66

⁷ Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(22):2244-50.

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Tout élément indiquant une histologie de petites cellules ou épidermoïde - Mutation de l'EGFR autres que del19 or L858R - Antécédent de métastases cérébrales ou leptoméningées - Antécédent de traitement anti-cancéreux pour un CBNPC localement avancé ou métastatique - Antécédent ou suspicion de pneumopathie non infectieuse diffuse ou pneumopathie interstitielle - Antécédent de traitement par ITK de l'EGFR ou tout autre ITK - Maladie cardiovasculaire non contrôlée ou majeure
Schéma de l'étude	<p>Les patients étaient randomisés avec un ratio 1 : 1 dans l'un des groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe expérimental : dacomitinib 45 mg par voie orale, une fois par jour. Des ajustements de dose étaient possibles en cas d'événements indésirables (EI). Trois dosages (45 mg, 30 mg, 15 mg) étaient disponibles pour permettre deux paliers. Si, après une réduction de dose, le patient supportait bien le traitement (au jugement de l'investigateur), la dose pouvait être augmentée au palier suivant. Si un patient ne supportait pas le traitement après une baisse de la dose à 15 mg, le traitement était interrompu. - groupe comparateur : gefitinib 250 mg par voie orale, une fois par jour. Une interruption de traitement en cas d'EI de grade 3 ou 4 ou EI de grade 2 intolérable, avec une reprise du traitement chaque jour ou un jour sur deux, au choix de l'investigateur.
Traitements étudiés	<p>Les traitements dacomitinib et gefitinib étaient administrés jusqu'à progression de la maladie, l'instauration d'un autre traitement anticancéreux, toxicité inacceptable, détérioration générale de l'état de santé, retrait du consentement ou décès, et au maximum pendant 48 mois.</p> <p>La poursuite du traitement au-delà de la progression était possible, en cas de bénéfice clinique, à la discrétion de l'investigateur.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), selon RECIST v1.1 dans la population ITT. La SSP est définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la date d'apparition d'une progression de la maladie ou du décès du patient.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires, inclus dans la procédure hiérarchique de test statistique, étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux de réponse objective (ORR), selon le CRI : proportion des patients ayant obtenu comme meilleure réponse une réponse complète (RC) ou partielle (RP) selon les critères RECIST 1.0 • Survie globale (SG) : délai depuis la randomisation jusqu'à la date du décès, quel qu'en soit la cause <p>Les autres critères secondaires étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression, évaluée par l'investigateur • Taux de réponse objective (ORR), évaluée par l'investigateur • Survie globale à 30 mois : probabilité pour un patient d'être en vie 30 mois après la randomisation • Durée de réponse (par le CRI et par l'investigateur) : délai entre la première évaluation de la maladie supportant la réponse objective du patient (réponse complète ou réponse partielle) et la première évidence de progression documentée ou le décès quel que soit la cause • Délai jusqu'à échec du traitement : délai depuis la randomisation jusqu'à la date d'apparition d'une progression de la maladie ou du décès du patient, ou l'arrêt du traitement quel qu'en soit la cause. • Evaluation de la qualité de vie (Patient Reported Outcome : PRO) <ul style="list-style-type: none"> ○ Evolution de l'état général par rapport à l'inclusion ○ Délai jusqu'à détérioration des symptômes de douleur, dyspnée, fatigue et toux, évalués par les scores : EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 et EQ-5D • Evaluation de la tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence une amélioration de la SSP d'au moins 50% avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%, un total de 440 patients et un minimum de 256 événements de SSP étaient nécessaires.</p>

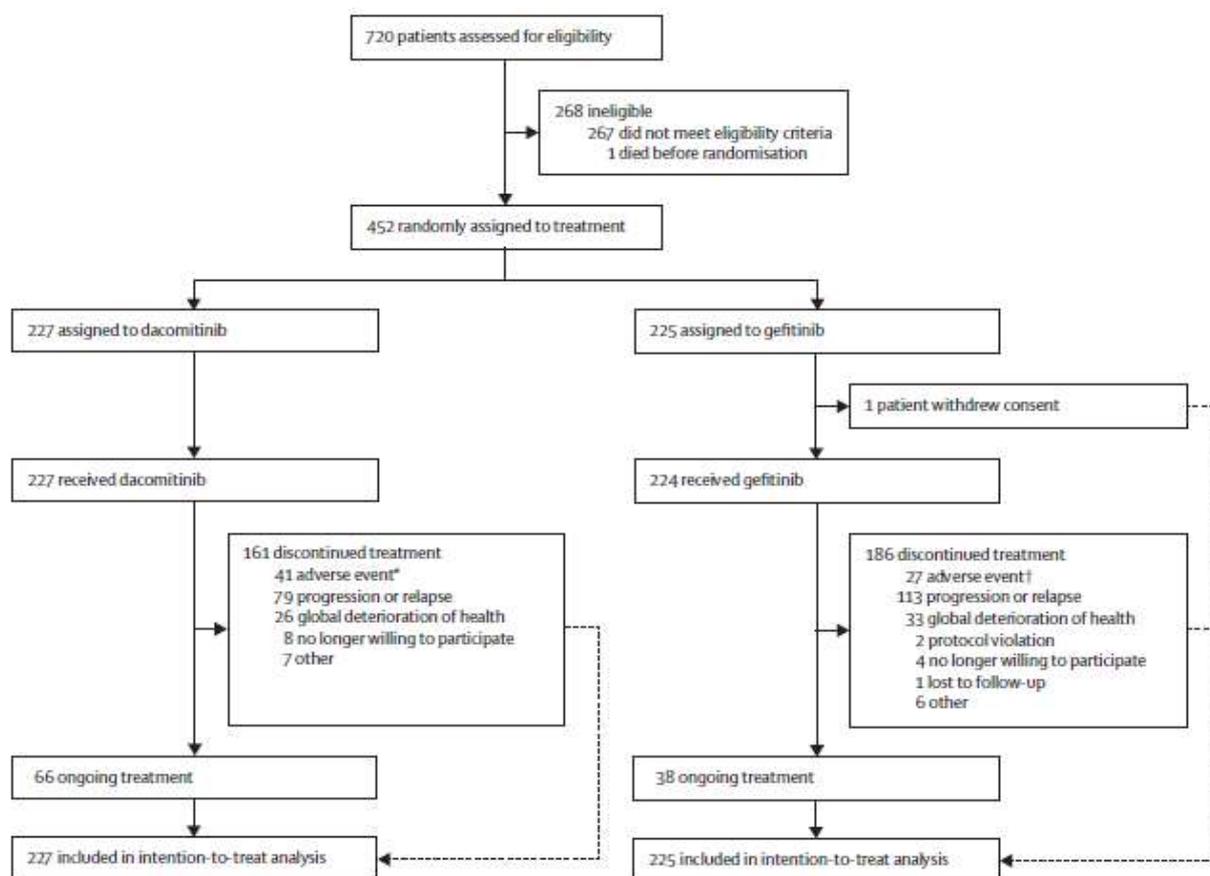
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>La SSP selon le CRI était présentée pour la population ITT. L'estimation des courbes de SSP était obtenue par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Un test du log-rank, stratifié selon le statut EGFR à la randomisation et l'ethnie, était utilisé pour évaluer la SSP, le délai jusqu'à échec du traitement et la durée de réponse.</p> <p>Un modèle à risques proportionnels de Cox, stratifié selon le statut EGFR à la randomisation et l'ethnie, était utilisé pour calculer le Hazard Ratio (HR) et son intervalle de confiance à 95% pour la SSP et le délai jusqu'à échec du traitement dans la population ITT, et pour la durée de réponse dans la population des patients répondeurs. Les p-values étaient déterminées par un test du log-rank avec ajustements sur les mêmes critères de stratification. Toutes les p-values sont bilatérales. Le test de résidus de Schoenfeld a été utilisé pour tester l'hypothèse de risques proportionnels.</p> <p>Les proportions des patients avec une réponse objective ont été comparées à l'aide d'un test du χ^2 de Pearson.</p> <p>Les différences de survie globale entre les groupes étaient analysées par un modèle de régression de Cox stratifié (pour les estimations de HR et les IC95%) et un test du log-rank stratifié et bilatéral $\alpha = 0,05$. L'estimation des courbes de SG était obtenue par la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Procédure hiérarchique :</p> <p>Une procédure hiérarchique de l'évaluation des critères d'efficacité de l'étude a été mise en place pour contrôler l'inflation du risque α. Les critères de SSP (selon le CRI), taux de réponse (selon le CRI) et survie globale ont été testés de façon hiérarchique : selon cette procédure, un critère peut être considéré statistiquement significatif seulement si le critère précédent dans la hiérarchie est statistiquement significatif.</p>
---	--

Résultats :

► Effectifs

Au total, 452 patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV, avec mutations activatrices de l'EGFR, non précédemment traités ont été inclus dans l'étude, 227 patients dans le groupe dacomitinib et 225 patients dans le groupe gefitinib. Un patient du groupe gefitinib a été randomisé mais n'a pas reçu de traitement.

La répartition des patients est indiquée dans le flowchart ci-dessous :



Au moment de l'analyse principale (gel des données au 29/07/2016), la durée de traitement médiane était de 15,3 mois [6,9 – 20,9] dans le groupe dacomitinib et 12 mois [7,3 – 18,4] dans le groupe gefitinib. Le suivi médian était de 22,1 mois.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ARCHER 1050

	Dacomitinib N=227	Gefitinib N=225
Age médian, range inter-quartile, années	62 (53-68)	61 (54–68)
Sexe		
Homme n(%)	81 (36)	100 (44)
Femme n(%)	146 (64)	125 (56)
Ethnie		
Asiatique japonais, n(%)	40 (18)	41 (18)
Asiatique Chine continentale	114 (50)	117 (52)
Asiatique autre Asie Sud-Est	16 (7)	18 (8)
Blanc, n(%)	56 (25)	49 (22)
Noir, n(%)	1(<1)	0
Statut tabagique		
Jamais fumé n(%)	147 (65)	144 (64)
Ancien fumeur / fumeur n(%)	65 (29)	62 (28)
Fumeur n(%)	15 (7)	19 (8)
ECOG		
0 n(%)	75 (33)	62 (28)
1 n(%)	152 (67)	163 (72)
Histologie		

Adénocarcinome n(%)	227 (100)	225 (100)
Stade de la maladie		
IIIb n(%)	18 (8)	16 (7)
IV n(%)	184 (81)	183 (81)
Inconnu	25 (11)	26 (12)
Statut EGFR		
Del19 n(%)	134 (59)	133 (59)
LR858R (exon 21) n(%)	93 (41)	92 (41)

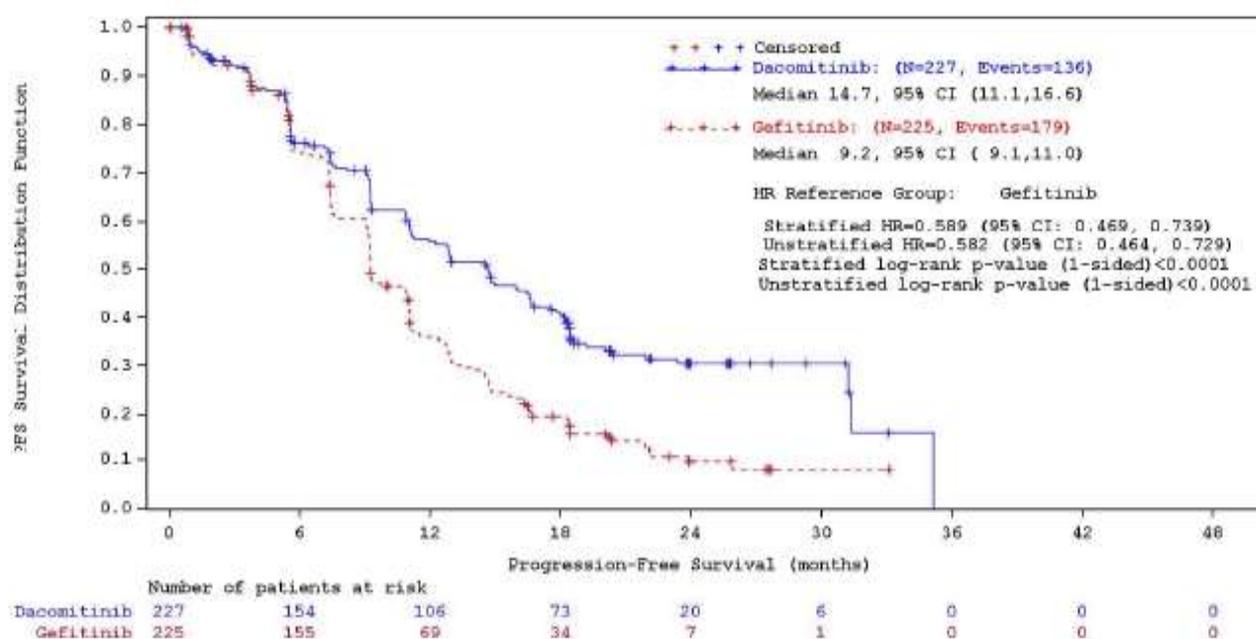
Les caractéristiques des patients étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement sauf pour le sexe : il y avait plus de femmes dans le groupe dacomitinib (64%) que dans le groupe gefitinib (56%).

La majorité des patients étaient asiatiques (environ trois quart), sachant que la mutation EGFR est plus fréquente dans la population asiatique et que les centres étaient principalement basés en Asie. La majorité des patients n'avaient jamais fumé dans les 2 groupes dacomitinib et gefitinib (65% et 64% respectivement). Les patients avaient un statut ECOG 1 dans 67% des cas dans le groupe dacomitinib et 72% des cas dans le groupe gefitinib et étaient au stade IV de la maladie pour 81% des cas.

► Critères de jugement principal (évalué par CRI), population ITT

L'analyse a mis en évidence une supériorité du dacomitinib par rapport au gefitinib en termes de médiane de SSP avec une différence absolue de 5,5 mois : 14,7 mois dans le groupe dacomitinib versus 9,2 mois dans le groupe gefitinib (HR=0,589 [IC95% : 0,469 ; 0,739], p<0,0001).

Figure 1. Survie sans progression évaluée par le CRI selon l'analyse Kaplan Meier dans l'étude ARCHER 1050



► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (évalué par CRI)

Le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé était le taux de réponse objectif évalué par le CRI dans la population ITT.

Au total, 74,9% (IC95% : 68,7 ; 80,4) des patients du groupe dacomitinib et 71,6% (IC95% : 65,2 ; 77,4) des patients du groupe gefitinib ont atteint une réponse objective. Cette différence n'étant pas statistiquement significative, l'analyse hiérarchique des critères secondaires a donc été interrompue.

05.2 Tolérance

5.2.1 Données issues des études cliniques

5.2.1.1 Etude ARCHER-1050

Les données de tolérance mentionnées dans le tableau ci-dessous correspondent à celles issues de la dernière analyse effectuée le 26 juillet 2016 (durée de traitement médiane : 15,3 mois dans le groupe dacomitinib et 12 mois dans le groupe gefitinib).

	Dacomitinib (n=227)		Gefitinib (n=224)	
	Toutes causes (%)	Reliés au traitement (%)	Toutes causes (%)	Reliés au traitement (%)
Nombre de patients avec EI	226 (99,6)	220 (96,9)	220 (98,2)	213 (95,1)
Nombre de patients avec EI grave	62 (27,3)	21 (9,3)	50 (22,3)	10 (4,5)
Nombre de patients avec EI de grade 3 ou 4	140 (61,7)	111 (48,9)	87 (38,8)	44 (19,6)
Nombre de patients avec EI de grade 5	22 (9,7)	2 (0,9)	20 (8,9)	2 (0,9)
Arrêt définitif du traitement pour EI	40 (17,6)	22 (9,7)	27 (12,1)	15 (6,7)
Sortie définitive de l'étude pour EI	45 (19,8)	22 (9,7)	38 (17,0)	15 (6,7)
Patients avec réduction de dose	150 (66,1)	147 (64,8)	18 (8,0)	18 (8,0)
Arrêt temporaire du traitement	130 (57,3)	118 (52,0)	60 (26,8)	47 (21,0)

Il y a eu plus de réductions de dose et d'arrêt temporaire du traitement dans le groupe dacomitinib par rapport au groupe gefitinib (66,1% versus 8,0% respectivement pour les réductions de dose et 57,3% versus 26,8% respectivement pour les arrêts temporaires de traitement).

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 17,6% dans le groupe dacomitinib et de 12,1% dans le groupe gefitinib.

Les EI graves ont été notés dans 27,3% des cas dans le groupe dacomitinib et dans 22,3% des cas dans le groupe comparateur.

Les EI de grades ≥ 3 ont été notés dans 71,4% des cas dans le groupe dacomitinib et 47,8% des cas dans le groupe comparateur. Les principaux EI de grades ≥ 3 rapportés dans le groupe dacomitinib et dans le groupe gefitinib étaient la diarrhée (8,8% versus 0,9% respectivement) et la dermatite acnéiforme (13,7% versus 0% respectivement).

5.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- Maladie Pulmonaire Interstitielle (MPI) - diarrhée
Risques importants potentiels	- hépatotoxicité - toxicité pour la reproduction et le développement
Informations manquantes	- patients avec une insuffisance rénale sévère - patients avec une insuffisance hépatique sévère

5.2.3 Données issues du PSUR

Les données sont issues du 7^e rapport de pharmacovigilance pour le dacomitinib, couvrant la période de notification du 7 mai 2017 au 16 mai 2018. Ces données ne font pas apparaître de nouveau signal de tolérance.

5.2.4 Données issues du RCP

D'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquents ($> 20\%$) chez les patients traités dacomitinib sont les suivants : diarrhée (88,6 %), rash (79,2 %), stomatite (71,8 %), atteinte

unguëale (65,5 %), sécheresse cutanée (33,3 %), perte d'appétit (31,8 %), conjonctivite (24,7 %), perte de poids (24,3 %), alopecie (23,1 %), prurit (22,4 %), augmentations des transaminases (22,0 %) et nausées (20,4 %).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 6,7 % des patients traités par dacomitinib. Les effets indésirables graves les plus fréquemment (≥ 1 %) rapportés chez les patients traités par dacomitinib ont été les suivants : diarrhée (2,0 %), maladie pulmonaire interstitielle (1,2 %), rash (1,2 %) et perte d'appétit (1,2 %).

05.3 Résumé & discussion

► Efficacité

La demande d'inscription de VIZIMPRO (dacomitinib) repose principalement sur les résultats de l'étude ARCHER-1050 de phase III, randomisée, ouverte réalisée chez 452 patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV, avec mutations activatrices de l'EGFR, non précédemment traités. Les patients ont ainsi été randomisés (1 :1) pour recevoir soit du dacomitinib à la dose de 45 mg par jour soit du gefitinib à la dose de 250 mg par jour. Les traitements dacomitinib et gefitinib ont été administrés jusqu'à progression de la maladie, instauration d'un autre traitement anticancéreux, toxicité inacceptable, détérioration générale de l'état de santé, retrait du consentement ou décès, et au maximum pendant 48 mois.

S'agissant de deux molécules administrées par voie orale, aucune justification n'est donnée dans le dossier pour expliquer le caractère ouvert de l'étude.

A l'issue d'une durée de traitement médiane de 15,3 mois dans le groupe dacomitinib et 12 mois dans le groupe gefitinib, le dacomitinib a démontré sa supériorité par rapport au gefitinib sur le critère de jugement principal dans la population ITT : la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant. La médiane de SSP a ainsi été de 14,7 mois dans le groupe dacomitinib et de 9,2 mois dans le groupe gefitinib soit un gain absolu de 5,5 mois en faveur du dacomitinib.

Le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé était le taux de réponse objective. Aucune différence statistiquement significative n'a été montrée (74,9% [IC95% : 68,7 ; 80,4] versus 71,6% [IC95% : 65,2 ; 77,4], NS) entre les deux groupes de traitement ; l'analyse hiérarchique des critères secondaires a été donc interrompue.

► Tolérance

Concernant la tolérance, la fréquence des EI graves et des EI de grade ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe dacomitinib (27,3% pour les EI graves et 71,4% pour les EI de grade ≥ 3) que dans le groupe gefitinib (22,3% pour les EI graves et 47,8% pour les EI de grade ≥ 3),

Les arrêts de traitement définitifs liés aux EI ont été aussi plus fréquents dans le groupe dacomitinib (17,6%) que dans le groupe gefitinib (12,1%).

► Discussion

Au total, le dacomitinib en tant que traitement de 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR a démontré un gain en survie sans progression (+5,5 mois) par rapport au gefitinib sans bénéfice démontré sur la survie globale et sur la qualité de vie et avec cependant, un profil de tolérance plus défavorable. Le choix du caractère ouvert de l'étude est regrettable, il était possible de faire une étude en double aveugle (les deux molécules sont des comprimés administrés par voie orale).

Compte tenu de ces données, il n'est pas attendu d'impact de VIZIMPRO sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives disponibles. En conséquence, VIZIMPRO n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chirurgie est le traitement de choix des stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules (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.

Au stade localement avancé ou métastatique la prise en charge thérapeutique repose sur un traitement systémique orienté selon le statut mutationnel EGFR.

Chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR, la chimiothérapie à base d'un sel de platine associée à l'immunothérapie par pembrolizumab est désormais la référence.

En cas de CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (géfitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA, afatinib GIOTRIF, dacomitinib VIZIMPRO) est préconisée en première ligne de traitement. Les données comparatives disponibles ne permettent pas de préciser la place de VIZIMPRO vis-à-vis des autres ITK disponibles. Le choix entre les inhibiteurs de tyrosine kinases doit prendre en compte à la fois les résultats d'efficacité et le profil de tolérance de chaque molécule

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités VIZIMPRO entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC EGFR muté à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne du CBNPC avec présence d'une mutation EGFR.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et sa faible incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuelles,
- d'un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations), qui n'est pas documenté, au même titre que les chimiothérapies orales,

VIZIMPRO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VIZIMPRO est important dans l'indication de l'AMM.

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte à la fois :

- un gain de 5,5 mois en survie sans progression démontré par rapport au gécitinib,
- un surcroît de toxicité notamment l'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 : 71,4% sous VIZIMPRO et 47,8% dans le groupe comparateur,
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et en qualité de vie,

la Commission considère que VIZIMPRO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.

07.3 Population cible

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

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

Les données épidémiologiques indiquent qu'en 2018, 46 363 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France⁸. Le CBNPC représente 85% des cas de cancer broncho-pulmonaire.

Par ailleurs, 68% des cancers sont diagnostiqués d'emblée à un stade localement avancé ou métastatique⁹ représentant ainsi environ 26 798 patients. Parmi les 32% de cancers diagnostiqués à un stade localisé ou localement avancé, 40% vont évoluer vers un stade avancé ou métastatique soit environ 5 044 patients¹⁰.

Ainsi, chaque année en France environ 31 842 nouveaux patients ont un CBNPC avancé ou métastatique. Le réarrangement ALK est essentiellement retrouvé chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde. Ce sous-type de CBNPC représente environ 65% des cas¹¹, avec une mutation EGFR retrouvée dans 13%¹² des cas soit 2 690 patients.

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

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

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

⁸ InCA. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

⁹ Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(3):447-461.

¹⁰ F. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). *Rev Mal Respir* 2002; 19:727-34.

¹¹ HAS. Avis de la CT du 3 avril 2013 concernant l'inscription au remboursement de XALKORI

¹² INCa. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique#ind21976>.) - consulté le 18/11/2019.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>VIZIMPRO 45 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 301 748 7 6)</u> <u>VIZIMPRO 30 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 301 748 6 9)</u> <u>VIZIMPRO 15 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 301 748 5 2)</u>
Demandeur	Laboratoire PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 02 avril 2019 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialités en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L01XE47

09.1 Autres indications de l'AMM

Sans objet.

Le gel des données pour l'analyse finale de la survie globale a eu lieu le 17 février 2017 : un total de 220 décès (48,7%) a été observé : 103 (45,4%) dans le groupe dacomitinib et 117 (52,0%) dans le groupe gefitinib. A noter que les courbes de Kaplan-Meier se croisent autour de 12 mois et 36 mois.

Figure 2. Survie globale selon l'analyse Kaplan Meier

