



## NINTEDANIB (VARGATEF)

### 1. AUTORISATION EMA

21.11.2014

### 2. MÉCANISME D'ACTION

Inhibiteur de la tyrosine kinase anti VEGFR 1-3, FGFR 1-3 et PDGFR alpha et bêta

### 3. INDICATION

Adénocarcinome pulmonaire métastatique, traitement en 2<sup>ème</sup> ligne métastatique en association avec le docetaxel

(Autre indication : fibrose pulmonaire idiopathique)

**Niveau d'évidence** : Classe IIa - Niveau de preuve B

**ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale**: score 1

### 4. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

200mg x 2 /j per os à environ 12 heures d'intervalle du j 2 au j 21 d'un cycle de 21 jours en association avec le docetaxel (donné IV j1)

Si une dose est oubliée, le traitement est continué à la dose suivante. La dose maximale ne doit pas être supérieure de 400mg / j.

Après l'arrêt du traitement par docetaxel, le nintedanib peut être continué aussi longtemps qu'il y a un bénéfice clinique ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

### 5. ETUDES / RATIONALE :

L'indication est basée sur les résultats de l'étude LUME-Lung I : Etude phase III randomisée, en double aveugle comparant docetaxel versus combinaison docetaxel – nintédanib

1314 patients en rechute ou réfractaires avec un cancer pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastatique, qu'elle qu'ait été l'histologie précise; ECOG 0,1 ; âge > 18ans

Primary endpoint : PFS

Résultats : Survie sans Progression 3.5 mois (combinaison) vs 2.7 mois (docetaxel monothérapie)

Survie sans progression 4,0 m vs 2,8 m dans le sous-groupe d'adénocarcinomes

Survie globale 12,6 mois vs 10, 3mois (traitement combiné vs monothérapie) dans les patients atteint d'un adénocarcinome (n=658)

Un suivi supplémentaire de 2 ans (mars 2013) a noté un gain total de 1,4 mois chez les patients atteints d'un adénocarcinome

Statut de la mutation EGFR connue dans 16,9% de la population étudiée.

LUME-Lung 2 : comparaison entre Pemetrexed monothérapie et en combinaison avec le nintédanib : étude arrêtée pour futilité (endpoint PFS n'allait pas être atteint)



## 6. EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires fréquents (> 10%) :

- Diarrhée (50%)
- Perte d'appétit (40%)
- Hausse des enzymes hépatiques (40%)
- Nausée (20%)
- Dysesthésies (doigts, orteils) (20%)
- Mucosite buccale / gorge (20%)
- Epigastralgies
- Rash cutané, eczéma
- Thrombopénie -> pétéchies
- Leucopénie : risque accru d'infections
- Hypokaliémie
- Fatigue
- Infertilité

Effets secondaires inférieurs (1-10%)

- Thrombose / embolie pulmonaire
- Déshydratation
- Abscesses
- Ictère

## 7. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Autorisation de mise sur le marché le 21.11.2014 (EMA)

### Remarque :

France : non remboursé : évidence estimée non suffisante

UK : NICE initialement (1/2015) non recommandé (QUALY 70.000 £ /year), puis approuvé (6/2015)

RFA: accepté par IQWiG 30.3.2015

## 8. RÉFÉRENCES

1. Reck M. et al. Docetaxel plus Nintedanib versus Docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung -1): a phase 3 double blind randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 143-55
2. Haute Autorité de Santé commission de Transparence. Avis du 01.7.2015 pour Vargatef (téléchargé depuis [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))
3. Vargatef EMA/772454/2014 11/2014 (téléchargé depuis [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))



*Groupe de travail*

Dr Stefan RAUH	chargé de la rédaction de la présente recommandation médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
M Yves BRUCH	membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels.