



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

19 mars 2008

**TARCEVA 25 mg, comprimé pelliculé (369 232-3)**  
**TARCEVA 100mg, comprimé pelliculé (369 234-6)**  
**TARCEVA 150 mg, comprimé pelliculé (369 235-2)**  
**B/ 30**

Laboratoire ROCHE

erlotinib

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM centralisée : 19 septembre 2005 – Rectificatif : 24 janvier 2007 (extension d'indication à évaluer)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

erlotinib

### 1.2. Indications

« - Cancer du pancréas :

**Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.**

**Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (voir RCP).**

**Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.**

- Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGFR de la tumeur était négative. »

### 1.3. Posologie

Cancer du pancréas :

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine (voir le résumé des caractéristiques de la gemcitabine dans le cancer du pancréas).

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva doit être réévaluée.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2007

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de la tyrosine kinase
L01XE03	Erlotinib

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucun

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

GEMZAR (gemcitabine)

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai contrôlé versus placebo, randomisé, en double aveugle, chez 569 patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résecable ou métastatique.

Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit gemcitabine seule soit Tarceva 100 mg ou 150 mg par jour associé à gemcitabine.

Le critère principal de l'étude était la survie globale.

Les critères secondaires étaient :

- la survie sans progression définie comme la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie ou un décès quelle qu'en soit la cause.
- le taux de réponses objectives
- la durée de la réponse objective définie comme la durée entre la première réponse objective et l'observation d'une progression de la maladie ou décès.
- la qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30),
- la tolérance.

Résultats :

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement à l'exception d'une proportion légèrement plus élevée de femmes dans le groupe erlotinib/gemcitabine que dans le groupe placebo/gemcitabine.

Près de la moitié des patients avait un âge  $\geq$  à 65 ans.

Un quart des patients avait une maladie localement avancée et trois quarts était au stade métastatique. Environ 80% des patients avaient un état général conservé (indice de performance ECOG (PS) égal à 0-1).

285 patients ont reçu gemcitabine associée à Tarceva (261 patients à 100 mg et 24 patients à 150 mg) et 284 patients pour gemcitabine seule.

La survie (critère principal) a été évaluée dans la population en intention de traiter et les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 (résultats sur le critère principal)

	Tarceva (mois)	Placebo (mois)	Δ (mois)	IC du Δ	HR	IC du HR	p
<b>Population globale</b>							
Médiane de survie globale	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Moyenne de survie globale	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
<b>Population métastatique</b>							
Médiane de survie globale	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Moyenne de survie globale	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
<b>Population localement avancée</b>							
Médiane de survie globale	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Moyenne de survie globale	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

Les résultats ITT sur le critère principal ont montré une médiane de survie de 6,4 mois dans le groupe association Tarceva et gemcitabine vs 6 mois dans le groupe monothérapie par gemcitabine soit un gain absolu de 12 jours.

Les résultats du groupe de patients métastatiques et localement avancé proviennent d'une analyse exploratoire des sous-groupes. Un gain absolu de 26 jours en faveur du groupe traité par l'association a été observé (5,9 mois vs 5,1 mois) en termes de médiane de survie dans le sous groupe métastatique. Cependant, il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements dans le sous groupe localement avancé (8,5 mois dans le groupe association vs 8,2 mois gemcitabine seule).

L'effectif limité des patients traités à la posologie 150 mg par jour n'a pas permis de tirer des conclusions sur l'efficacité de cette posologie. L'EMA<sup>1</sup> n'a octroyé d'indication que pour le sous-groupe de patients au stade métastatique ayant reçu Tarceva à la posologie de 100 mg/jour.

Résultats sur les critères secondaires :

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes sur les critères secondaires suivants :

- médiane de survie sans progression : 3,58 mois sous Tarceva vs 3,22 mois sous placebo (NS).

- taux de réponse objective : 9,3% sous Tarceva vs 8,1% sous placebo (NS).

- durée médiane des réponses : 23,9 semaines sous Tarceva vs 23,3 sous placebo (NS).

Il n'a pas été montré d'amélioration de la qualité de vie des patients traités par Tarceva. L'item diarrhée a montré une incidence de survenue plus fréquente dans le groupe Tarceva.

### 3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont présentées pour la population traitée par Tarceva à 100 mg (posologie de l'AMM).

Les événements indésirables graves ont été de 51% dans le groupe Tarceva et de 39% dans le groupe placebo : infections (16% contre 11%), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (7% vs 4%), troubles du système nerveux (4% vs <1%), troubles hépatiques (4% vs 2%) et rénales et urinaires (2% vs 0%).

<sup>1</sup> Agence européenne des médicaments

La fréquence d'arrêt de traitement a été de 10% dans le groupe Tarceva et de 5% groupe placebo. Les principales causes ont été : diarrhée, éruptions cutanées et élévation des transaminases.

Les événements indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu Tarceva ont été : éruptions (69% vs 30%), diarrhée (48% vs 36%), amaigrissement (39% vs 29%) et stomatite (22% vs 12%).

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai contrôlé versus placebo, randomisé en double aveugle chez 569 patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résecable ou métastatique.

Les résultats ITT sur le critère principal ont montré une médiane de survie de 6,4 mois sous l'association Tarceva et gemcitabine vs 6 mois sous la monothérapie par gemcitabine ( $p=0,028$ ), soit un gain absolu de 12 jours.

Les résultats du groupe de patients métastatiques (population de l'AMM) et localement avancé proviennent d'une analyse en sous-groupe.

Un gain absolu en termes de médiane de survie de 26 jours en faveur du groupe traité par l'association a été observé (5,9 mois vs 5,1 mois,  $p=0,029$ ) dans le sous groupe métastatique. Cependant, il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements dans le sous groupe des patients présentant un stade localement avancé (8,5 mois dans le groupe association vs 8,2 mois gemcitabine seule).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes sur les critères secondaires survie sans progression, taux de réponse objective et durée médiane des réponses.

Il n'a pas été montré d'amélioration de la qualité de vie des patients traités par Tarceva. Cependant, une détérioration significative a été observée au regard de l'item diarrhée dans le groupe Tarceva.

Le taux d'événements indésirables graves a été de 51% dans le groupe Tarceva-gemcitabine et de 39% dans le groupe gemcitabine. Les principaux effets indésirables ont été digestifs (diarrhée) et cutanés.

Au total, l'évaluation de l'apport thérapeutique de Tarceva dans le cancer du pancréas métastatique est issue d'une analyse exploratoire de sous groupe qui a montré un gain faible de 26 jours en médiane de survie globale en faveur de l'association Tarceva – gemcitabine vs gemcitabine seule au prix d'une augmentation de la fréquence de la diarrhée et des atteintes cutanées.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le cancer du pancréas est diagnostiqué dans plus de 90% des cas à un stade localement avancé ou métastatique. Le taux de survie à 5 ans est inférieur à 5% chez les patients non opérables<sup>2</sup> ;

Il s'agit d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible ;

Cette spécialité est un médicament de première ligne ;

Il existe une alternative médicamenteuse ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le cancer du pancréas métastatique représente un fardeau de santé publique modéré.

Compte tenu de la gravité de son pronostic, l'amélioration de sa prise en charge constitue un besoin de santé publique.

Au vu des résultats de l'étude, il n'est pas attendu de l'association Tarceva + gemcitabine un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité par rapport à la gemcitabine seule, la taille de l'impact sur la survie étant marginale dans l'étude clinique, sans amélioration de la qualité de vie, et sa transposabilité en pratique n'est pas assurée. En outre, la possibilité, en vraie vie, d'un impact négatif sur la qualité de vie ne peut être écarté compte-tenu notamment du risque élevé de survenue de diarrhée dans la population traitée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Tarceva utilisé en association à la gemcitabine dans cette indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant compte tenu des données cliniques disponibles : résultats issus d'une analyse exploratoire de sous groupe qui a montré un gain de 26 jours en médiane de survie globale en faveur de l'association Tarceva – gemcitabine vs gemcitabine seule, sans amélioration de la qualité de vie des patients ; une augmentation de la fréquence de la diarrhée et des atteintes cutanées sous Tarceva – gemcitabine.

### 4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

---

<sup>2</sup> EPAR Tarceva 2006