



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

22 juin 2011

**TARCEVA 25 mg, comprimé pelliculé**

**B/30 (CIP 3692323)**

**TARCEVA 100 mg, comprimé pelliculé**

**B/30 (CIP 3692346)**

**TARCEVA 150 mg, comprimé pelliculé**

**B/30 (CIP 3692352)**

**ROCHE S.A.S.**

Erlotinib (Inhibiteurs de la tyrosine kinase)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Code ATC : L01XE03

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 19 septembre 2005 (cancer du poumon non à petites cellules), et rectificatifs d'AMM des 24 janvier 2007 (cancer du pancréas) et 27 avril 2010 (extension d'indication à évaluer).

Motif de la demande :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

erlotinib

### 1.2. Indications

« Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC):

**Tarceva est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.**

Tarceva est également 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 du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur était négative (voir rubrique 5.1 du RCP).

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. »

### 1.3. Posologie

« Cancer bronchique non à petites cellules :

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2010

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| 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 :

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### En traitement de maintenance :

- ALIMTA (pemetrexed)

« indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. Le traitement en première ligne doit être un doublet de platine avec la gemcitabine, le paclitaxel ou le docétaxel. »

- AVASTIN (bévacizumab)

« est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis d'Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie. »

#### Autres médicaments utilisés dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules :

- IRESSA (géfitinib)

- GEMZAR (gemcitabine)

- NAVELBINE (vinorelbine)

- TAXOTERE (docetaxel)

- TAXOL (paclitaxel) et ses génériques

- ELDISINE (vindesine)

- ENDOXAN (cyclophosphamide)

- HOLOXAN (ifosfamide)

- CISPLATYL (cisplatine) et ses génériques

- PARAPLATINE (carboplatine) et ses génériques [indiqué en seconde ligne uniquement]

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude de phase III (B018192, SATURN) dont les résultats sont analysés ci-après.

#### 3.1. Efficacité

##### Etude B018192<sup>1</sup>

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé TARCEVA au placebo en traitement de maintenance des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base sels de platine et ne présentant pas une intolérance jugée inacceptable à l'issue du traitement et/ou de progression de la maladie.

Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par TARCEVA 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie.

Les critères d'inclusion étaient :

##### ► Phase de sélection

- diagnostic confirmé histologiquement de cancer avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV).
- échantillon tumoral dans les 3 semaines suivant le début de la chimiothérapie d'induction.
- maladie mesurable selon les critères RECIST.
- traitement antérieur adjuvant ou néo-adjuvant autorisé dans le cas où l'arrêt de ce traitement était  $\geq 6$  mois.
- statut de performance ECOG PS égal à 0 ou 1.

##### ► Phase d'évaluation

- non progression (réponse complète, partielle ou stabilisation de la maladie) après 4 cycles complets de chimiothérapie standard à base de sels de platine. Un maximum de 21 jours entre la fin du dernier cycle de chimiothérapie et la randomisation était autorisé.
- ECOG PS 0 – 1.
- durée de survie attendue d'au moins 12 semaines
- granulocytes  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  ; Plaquettes  $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$  ; Taux d'hémoglobine  $\geq 9$  g/dL
- AST/SGOT et ALT/SGPT  $< 2,5$  fois la limite normale haute en l'absence de métastases hépatiques et jusqu'à 5 fois la limite normale haute en cas de métastases hépatiques.

Objectifs de l'étude :

Les deux critères principaux de l'étude étaient :

- la survie sans progression chez tous les patients, quel que soit le statut d'expression de la protéine EGFR de leur tumeur (EGFR IHC+ et EGFR IHC-),
- la survie sans progression chez les patients dont l'expression protéique EGFR était positive à l'immunohistochimie (EGFR IHC+).

La survie sans progression était définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de la première progression de la maladie, ou la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. La survie globale a été évaluée chez tous les patients,

---

<sup>1</sup> Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh *et al.* Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncology* 2010 ;11 :521-29.

chez ceux dont l'expression protéique EGFR de la tumeur était positive, et chez ceux dont cette expression était négative.

- la survie sans progression chez les patients dont l'expression protéique EGFR était négative,
- le temps jusqu'à progression, défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'observation de la première progression de la maladie,
- le taux de réponse déterminé selon les critères RECIST,
- la qualité de vie (QoL : quality of life), mesurée selon trois critères :
  - le temps jusqu'à progression des symptômes
  - le temps de détérioration de l'index clinique
  - le temps de détérioration de la qualité de vie

#### Analyse statistique

L'analyse statistique mentionnée au protocole prévoyait :

- un test de log-rank pour comparer les deux bras de traitement,
- une méthode d'analyse Kaplan-Meier pour mesurer la survie sans progression et la survie globale,
- le calcul d'un hazard ratio (HR), avec un intervalle de confiance à 95%.

Le risque  $\alpha$  pour l'estimation des deux critères principaux était de 5%, soit 3% pour la PFS dans la population totale de l'étude, et 2% pour l'estimation de la PFS dans la population de patients EGFR IHC+.

#### Résultats :

Parmi les 1 949 patients ayant participé à la phase de sélection, 889 patients, atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, qui n'avaient pas progressé (réponse tumorale complète ou partielle ou une maladie stable) après 4 cycles de chimiothérapie à base de doublet de sels de platine, ont été randomisés :

- 438 patients dans le groupe TARCEVA,
- et 451 patients dans le groupe placebo.

L'analyse de l'efficacité a porté sur 884 patients et la durée médiane de suivi a été de 11,4 mois dans le groupe TARCEVA et de 11,5 mois pour le groupe placebo.

L'âge médian des patients était de 60 ans. Tous les patients avaient un état général conservé (score « ECOG » = 0 chez un tiers des patients et = 1 chez les autres).

Environ 40% des patients avaient une tumeur épidermoïde, environ 40% un adénocarcinome et dans 18% des cas l'histologie n'était pas connue.

La médiane de survie sans progression a été de 12,3 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,1 semaines dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,2 semaine en faveur de TARCEVA (HR = 0,71 [IC à 95% : 0,62 ; 0,82]).

Population EGFR IHC+ :

Dans le sous groupe de patients dont l'expression protéique de l'EGFR de la tumeur était positive en immuno-histochimie (EGFR IHC+) (n=621), la médiane de survie sans progression a été de 12,3 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,1 semaines dans le groupe placebo soit un gain absolu de 1,2 semaine (HR = 0,69, IC95% [0,58 ; 0,82]).

Critères secondaires :

- survie globale

La médiane de la survie globale a été de 12 mois dans le groupe TARCEVA versus 11 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 1 mois en faveur du groupe TARCEVA (HR = 0,81, IC95% [0,70 ; 0,95]).

Une analyse de la survie globale chez les patients dont l'expression protéique tumorale EGFR était positive (EGFR IHC+ ; n=621) a montré des résultats similaires à ceux observés pour la population totale. La médiane de survie globale dans ce sous-groupe a été de 12,8 mois dans le groupe TARCEVA versus 11 mois dans le groupe placebo (HR = 0,77 ; IC95% [0,64 ; 0,93]).

De même le hazard ratio pour la survie globale a été de 0,77 (IC95% [0,61 ; 0,97]) chez les patients dont l'expression protéique EGFR était négative.

- survie sans progression dans la population EGFR IHC-  
Chez les patients dont l'expression protéique EGFR de la tumeur était négative (EGFR IHC- ; n=388), le hazard ratio de progression a été de 0,78 (IC95% [0,63 ; 0,96]).

- temps jusqu'à progression  
Le temps médian jusqu'à progression a été de 12,3 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,3 semaines dans le groupe placebo (HR = 0,70 (IC95%=[0,61 ; 0,82])).

- pourcentage de réponse et contrôle de la maladie  
Le pourcentage de meilleure réponse, correspondant aux patients présentant une réponse complète ou une réponse partielle après randomisation, a été de 11,9% dans le groupe TARCEVA versus 5,4% dans le groupe placebo (p=0,0006).

La proportion de réponse partielle a été de 11% dans le groupe TARCEVA versus 4,7% dans le groupe placebo. Le pourcentage de stabilisation de la maladie a été similaire entre les deux groupes : 48,6% dans le groupe TARCEVA versus 45,4% dans le groupe comparateur.

Le pourcentage de contrôle de la maladie (défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète, partielle, ou stable) a été de 60,6% dans le groupe TARCEVA versus 50,8% dans le groupe placebo.

- qualité de vie  
Dans les analyses de qualité de vie, 438 patients du groupe TARCEVA et 451 patients du groupe placebo ont été inclus.

- le temps médian jusqu'à détérioration des symptômes a été similaire entre les groupes de traitement : 18,3 semaines dans le groupe TARCEVA versus 17,6 semaines dans le groupe placebo (HR=0,91 ; IC95% [0,74 ; 1,12]) ;

- le temps jusqu'à détérioration de l'index clinique a été de 18,1 semaines dans le groupe TARCEVA versus 18,9 semaines dans le groupe placebo (HR=1,06 ; IC95% [0,87 ; 1,31]) ;

- le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie a été également similaire : en médiane 12,6 semaines dans le groupe TARCEVA versus 12,3 semaines dans le groupe placebo (HR=0,96 ; IC95% [0,79 ; 1,16]).

Les données d'efficacité du sous groupe des patients avec une maladie stable (population retenue par l'AMM, n=487) sont issues d'une analyse exploratoire réalisée en post-hoc qui suggèrent les résultats suivants :

- une médiane de survie sans progression de 12,1 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,3 semaines dans le groupe placebo soit une différence absolue de 1,2 semaine en faveur de TARCEVA.

- une médiane de survie globale de 11,9 mois dans le groupe TARCEVA versus 9,6 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 2,3 mois en faveur de TARCEVA.

- pas de différence entre les deux groupes sur les résultats d'évaluation de la qualité de vie.

### **3.2. Effets indésirables**

Dans la population globale de l'étude, les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 4,4% des patients du groupe TARCEVA versus 1,1% des patients du groupe placebo. Dans le sous groupe des patients stables, 15 patients (6%) dans le groupe TARCEVA ont présenté un événement indésirable ayant nécessité la sortie d'étude versus 5 patients (2,1%) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables sévères de grade  $\geq 3$  ont été notés chez 24,7% des patients du groupe TARCEVA versus 12,1% des patients du groupe placebo. La différence entre les deux groupes était principalement due à la fréquence de la diarrhée et de l'éruption cutanée.

De même que pour la population totale, les événements indésirables les plus fréquemment observés dans la population des patients stables recevant TARCEVA ont été :

- des rashes : 61,2% dans le groupe TARCEVA versus 9,9% dans le groupe placebo (60,3% versus 9,4% dans la population totale),
- une diarrhée : 21,2% dans le groupe TARCEVA versus 4,7% dans le groupe placebo (20,3% versus 4,5% dans la population totale).

### 3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III randomisée en double aveugle TARCEVA a été comparé au placebo en traitement de maintenance des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base sels de platine et ne présentant pas à l'issue du traitement une intolérance jugée inacceptable et/ou une progression de la maladie. Les patients ayant présenté une réponse tumorale complète ou partielle ou une maladie stable après les 4 cycles de chimiothérapie ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par TARCEVA 150 mg ou au placebo, par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie.

Dans la population ITT, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 12,3 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,1 semaines dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,2 semaine en faveur de TARCEVA (HR = 0,71 [IC à 95% : 0,62 ; 0,82]). Dans la population de patients dont l'expression protéique de l'EGFR de la tumeur était positive selon l'immuno-histochimie (EGFR IHC+) (n=621), la médiane de survie sans progression dans ce sous-groupe a été de 12,3 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,1 semaines dans le groupe placebo soit un gain absolu de 1,2 semaine (HR = 0,69, IC95% [0,58 ; 0,82]). Des résultats similaires ont été observés en cas de tumeur n'exprimant pas l'EGFR (EGFR IHC-)

La médiane de la survie globale a été de 12 mois dans le groupe TARCEVA versus 11 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 1 mois en faveur du groupe TARCEVA (HR = 0,81, IC95% [0,70 ; 0,95]).

Aucune différence sur la qualité de vie n'a été montrée entre les deux groupes.

Au total, l'analyse ITT a montré un gain marginal en termes de survie sans progression (1,2 semaine) et de survie globale (1 mois) sans amélioration de la qualité de vie et avec une augmentation des effets indésirables sévères (de grade  $\geq 3$  ont notés chez 24,7% des patients du groupe TARCEVA versus 12,1% des patients du groupe placebo) notamment digestifs (diarrhée) et cutanés (éruption cutanée).

Les données d'efficacité du sous groupe des patients avec une maladie stable (population retenue par l'AMM, n=487) sont issues d'une analyse exploratoire réalisée en post-hoc qui suggèrent les résultats suivants :

- une médiane de survie sans progression de 12,1 semaines dans le groupe TARCEVA versus 11,3 semaines dans le groupe placebo soit une différence absolue de 1,2 semaine en faveur de TARCEVA.
- une médiane de survie globale de 11,9 mois dans le groupe TARCEVA versus 9,6 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 2,3 mois en faveur de TARCEVA.
- une absence de différence entre les deux groupes sur les résultats d'évaluation de la qualité de vie.

La Commission souligne les points suivants :

- les recommandations actuelles de prise en charge du CBNPC au stade avancé<sup>2</sup> précisent la nécessité de sélection des patients en fonction du type histologique et du statut de la mutation EGFR en cas de tumeur non épidermoïde avant d'envisager un traitement de

---

<sup>2</sup> Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010

première ligne. L'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ne peut être envisagée que lorsqu'il existe une mutation de l'EGFR. Or, les patients inclus dans l'étude pivot étaient hétérogènes : environ 40% des patients avaient une tumeur épidermoïde, environ 40% un adénocarcinome et dans 18% des cas l'histologie n'était pas connue.

- les patients avec mutations activatrices de l'EGFR, cibles donc d'un traitement par TKI (notamment par TARCEVA), n'ont représenté que 5,5% (49/889) des patients inclus.

- les données d'efficacité du sous groupe des patients avec une maladie stable (population retenue par l'AMM, n=487) sont issues d'une analyse exploratoire réalisée en post-hoc.

Ceci ne permet donc pas de distinguer les patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, la Commission considère qu'il n'est pas possible d'évaluer la quantité d'effet de TARCEVA et sa place dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules.



## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une affection qui engage le pronostic vital ;

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible ;

Intérêt de santé publique :

Le cancer bronchique non a petite cellules 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 incluant des patients dont les tumeurs expriment ou non le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) , il n'est pas attendu de TARCEVA un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité par rapport au placebo, la taille de l'impact sur la survie sans progression étant marginale dans l'étude clinique, sans démonstration de l'amélioration de la qualité de vie. 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 d'événements indésirables sévères notamment digestifs et cutanés dans la population traitée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TARCEVA dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Compte tenu de l'absence d'une démonstration conforme aux recommandations de prise en charge du CBNPC (Cf chapitre conclusion), la Commission considère qu'il n'est pas possible d'évaluer la quantité d'effet de TARCEVA et sa place dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules.

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet.

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

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.