



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 mars 2006

18 janvier 2006

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 : 19 septembre 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

erlotinib

1.2. Originalité

L'erlotinib inhibe de façon sélective et réversible l'activité de la Tyrosine-Kinase (TK) du récepteur épidermique humain de type 1 (HER1) encore appelé récepteur de l'EGF (EGFR : epidermal growth factor receptor). L'inhibition par l'erlotinib de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR entraîne un arrêt de la prolifération et/ou en une mort cellulaire.

1.3. Indication

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 (voir section 5.1 du RCP).

1.4. Posologie

Le traitement par Tarceva doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

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, réduire par paliers de 50 mg (voir section 4.4 du RCP).

L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose (voir section 4.5 du RCP).

Insuffisance hépatique: L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants hépatiques. Par conséquent, Tarceva devra être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation de Tarceva chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir section 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (créatinémie >1,5 fois la limite supérieure de la normale). Sur la base des données de pharmacocinétique, aucune adaptation de la posologie ne semble nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir section 5.2 du RCP). L'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
01	Antinéoplasiques
X	Autres agents antinéoplasiques
34	Erlotinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Aucun

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Cisplatine (CISPLATYL)
Carboplatine (PARAPLATINE)
Cyclophosphamide (ENDOXAN)
Docetaxel (TAXOTERE)
Doxorubicine (ADRIBLASTINE)
Etoposide (VEPESIDE)
Gemcitabine (GEMZAR)
Ifosfamide (HOLOXAN)
Pemetrexed (ALIMTA)
Paclitaxel (TAXOL)
Vindesine (ELDISINE)
Vinorelbine (NAVELBINE)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier a comporté :

- deux études de phase I de recherche de dose chez des sujets atteints d'une tumeur solide à un stade avancé (études 248-004 et 248-005)
- une étude support de phase II : étude A248-1007
- une étude pivot de phase III (étude BR.21) chez des sujets atteints d'un CBNPC avancé ayant reçu une ou deux lignes de chimiothérapie antérieure.

3.1. Efficacité

Etude A248-1007

Etude de phase II non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'erlotinib chez 57 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIB-IV) ayant rechuté après au moins une chimiothérapie à base de platine et possédant tous un statut EGFR+.

TARCEVA a été administré par voie orale quotidiennement à la dose de 150 mg. Le traitement était administré de manière continue pendant au moins 8 semaines sans dépasser 52 semaines, ou jusqu'à l'observation d'une progression de la maladie ou à la survenue d'une toxicité.

Critère principal : taux de réponse objective¹

Critères secondaires :

- taux de stabilisation de la maladie
- durée de la réponse, définie comme le temps entre la première évaluation d'une réponse complète/partielle et la progression de la maladie ou décès chez les patients ayant eu une réponse complète/partielle
- survie sans progression, définie comme la durée entre la date de première administration du produit et l'observation de la première progression de la maladie, ou l'administration d'une autre thérapie antitumorale. Les patients sans progression au moment de l'arrêt de l'étude, étaient censurés à la date de la dernière évaluation tumorale
- survie globale, définie comme la durée entre la date d'inclusion et la date de décès quelle qu'en soit la cause
- tolérance

Résultats

Le taux de réponse objective globale (critère principal) a été de 12,3% (IC à 95% : 5,1% - 23,7%).

22 patients (38,6%) ont eu un stabilisation de leur maladie. Le taux de réponse a été identique quelle que soit la chimiothérapie administrée antérieurement ou le nombre de chimiothérapies (1,2 ou plus) reçues précédemment.

La durée médiane de la réponse (complète ou partielle) a été de 19,7 semaines [11,7 - 80,3 semaines].

La médiane de survie sans progression a été de 9,0 semaines (IC à 95% : 8,0-15,3), le taux de survie sans progression à un an a été de 10,5% (IC à 95% : 4,0-21,5%).

La médiane de survie globale a été de 8,4 mois (IC à 95% : 4,8-13,9 mois) et le taux de survie à 1 an de 40,4% (IC à 95% : 27,6-54,2%).

¹ Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses complètes et partielles

Etude BR 21

Etude (BR 21) publiée² de phase III, randomisée (2 :1) en double aveugle versus placebo chez 731 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique et qui avaient reçu une ou deux lignes de chimiothérapie antérieure.

Critère principal : survie globale

Critères secondaires :

- taux de réponse globale³
- durée de réponse (définie comme le temps entre la première évaluation d'une réponse complète/partielle objective et la progression de la maladie ou décès chez les patients ayant eu une réponse complète/partielle)
- survie sans progression (définie comme la durée entre la randomisation et l'observation de la première progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause)
- évaluation du temps jusqu'à dégradation des trois symptômes suivants : toux, dyspnée et douleur
- tolérance

Résultats :

Environ deux tiers des patients de l'étude étaient de sexe masculin et l'indice de performance initial étaient de 2 chez environ un tiers des patients et de 3 chez 9% des patients.

Une chimiothérapie à base de sels de platine avait été antérieurement administrée chez 93% des patients du groupe TARCEVA et chez 92% des patients du groupe placebo. Environ la moitié des patients avaient reçu un traitement de première ligne.

La médiane de survie a été de 6,67 mois dans le groupe TARCEVA (IC 95% : 5,52 – 7,79 mois) contre 4,70 mois dans le groupe placebo (IC 95% : 4,11 – 6,28 mois) (p=0,002). Le risque relatif de décès dans le groupe TARCEVA par rapport au groupe placebo a été de 0,73 (IC 95% : 0,60 à 0,87).

Le taux de survie à 12 mois était de 31,2% dans le groupe TARCEVA et de 21,5%, dans le groupe placebo.

L'effet sur la survie globale a été similaire chez les patients ayant reçu auparavant une seule ligne chimiothérapie contre plus d'une ligne.

La médiane de survie sans progression a été de 9,7 semaines sous TARCEVA contre 8 semaines sous placebo.

Le taux de réponse global a été de 8,9% sous TARCEVA.

La durée médiane de stabilisation la maladie a été de 24,9 semaines sous TARCEVA et de 21,1 semaines sous placebo.

Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR⁴ était connu, le risque relatif a été de 0,68 (IC 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif (n=127) et de 0,93 (IC 0,63-1,36) pour les patients avec les tumeurs EGFR-négatif (n=111). Chez les 55%

2 Shepherd FA et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer N Engl J Med 2005;353:123-32.

³ somme des réponses complètes et partielles

⁴ déterminé par IHC en utilisant le kit EGFR pharmaDx et définissant le statut EGFR-négatif comme taux inférieur à 10% des cellules tumorales colorées

de patients restants, dont le statut d'expression EGFR était inconnu, le RR a été de 0,77 (IC 0,61-0,98).

Un retard significatif de l'aggravation des trois symptômes (toux, dyspnée et douleur) a été observé chez les patients traités par TARCEVA : le délai d'aggravation de la toux a été retardé de 2,9 mois (3,7 pour le bras placebo versus 6,6 mois pour le bras TARCEVA ; $p=0,041$), le délai d'aggravation de la dyspnée a été retardé de 2 mois (2,8 mois pour le bras placebo versus 4,8 mois pour le bras TARCEVA ; $p=0,031$) et le délai d'aggravation de la douleur a été retardé d'environ 1 mois (1,9 mois pour le bras placebo versus 2,8 mois pour le bras TARCEVA ; $p=0,04$).

La Commission note qu'en dehors du fait que les patients inclus dans cette étude devaient avoir reçu au moins une ou deux lignes de chimiothérapie antérieure, il n'est pas précisé si leur maladie était en phase de progression (après échec) ou en phase de stabilisation (donc en entretien). En effet, il a été observé une médiane de survie sans progression de 8,0 semaines et une durée médiane de stabilisation de 21,1 semaines sous placebo. Cette longue durée de stabilisation de la maladie sans traitement pourrait laisser penser qu'un certain nombre de patients a été randomisé non au moment de la progression de leur maladie sous la 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie, mais pendant qu'il était encore sous stabilisation de la maladie tumorale.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans l'étude comparative ont été de la diarrhée et des éruptions cutanées.

La réduction des doses pour effets indésirables a concerné 19% des patients du groupe TARCEVA contre 2% dans le groupe placebo. Les arrêts de traitement ont été observés chez 5% du groupe TARCEVA.

3.3. Conclusion

Dans une étude de phase III, comparative versus placebo chez 731 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, TARCEVA a amélioré la médiane de survie (critère principal) de 2 mois en comparaison au placebo (6,67 mois sous TARCEVA contre 4,70 mois sous placebo ; $p=0,002$). La médiane de survie sans progression a été de 9,7 semaines sous TARCEVA contre 8 semaines sous placebo.

Aucun bénéfice en survie n'a été montré chez les patients traités par TARCEVA pour lesquels l'expression EGFR de la tumeur était négative.

La Commission note que les patients inclus dans cette étude devaient avoir reçu au moins une ou deux lignes de chimiothérapie antérieure mais qu'il n'est pas précisé si les malades étaient tous en échec à leur traitement antérieur ou si le traitement par TARCEVA a été donné en « entretien » après chimiothérapie.

La principale toxicité observée dans l'étude comparative a été digestive (diarrhée) et cutanée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du poumon engage le pronostic vital ;
Il s'agit d'un traitement à visée curative ;

Impact de Santé Public Attendu (en cours de validation):

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, en particulier chez les patients après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, est important.

En deuxième ligne, le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert par les traitements de référence en pratique actuelle (docétaxel et permetrexed) dans la mesure où les patients sont rapidement en échec et ont une espérance de vie inférieure à un an. En troisième ligne, le besoin thérapeutique est non couvert compte tenu de l'absence de traitement efficace dans cette situation et TARCEVA serait susceptible d'apporter une réponse.

Au vu des données disponibles et en l'absence de données comparatives directes avec le docétaxel ou le permetrexed, il n'est pas possible d'estimer l'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité avec TARCEVA utilisé en 2^{ème} ligne. Cependant, un impact faible est attendu sur la morbi-mortalité avec TARCEVA en 3^{ème} ligne.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu d'un impact prévisible faible sur la morbi-mortalité avec TARCEVA en 3^{ème} ligne, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Cette spécialité est un médicament de 2^{ème} ligne ou de 3^{ème} ligne ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

TARCEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en 3^{ème} ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules dans le cadre de la prise en charge habituelle.

Compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed) dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en deuxième ligne de traitement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade localement avancé ou métastatique du cancer bronchique non à petites cellules, un traitement systémique par chimiothérapie est indiqué.

Les recommandations 2003 de l'ASCO ainsi que celles des SOR de la FNCLCC concernant la prise en charge chimiothérapique des stades III inopérables et IV du cancer du poumon non à petites cellules, sont similaires et recommandent une chimiothérapie associant deux agents dont l'un à base de sel de platine, chez les patients ayant un performance status ≤ 2 . En deuxième ligne, il est recommandé une chimiothérapie par le docétaxel pour les patients ayant progressé après avoir reçu des sels de platine. A noter que le docétaxel a, depuis cette date, obtenu l'AMM dans le traitement de première ligne en association au cisplatine chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication. Le pemetrexed est également utilisé en deuxième ligne chez des patients ayant progressé après une première ligne de chimiothérapie à base de sel de platine.

On ne dispose pas de comparaison directe entre TARCEVA et les thérapeutiques utilisées en seconde ligne (docétaxel, pemetrexed). Cependant, la taille de l'effet sur la survie globale dans cette étude semble comparable à celle rapportée dans l'étude comparant le docétaxel aux soins palliatifs (7,0 contre 4,6 mois ; $p=,047$) en situation de seconde ligne⁵. Sa place dans ce contexte reste à préciser.

TARCEVA prend très clairement sa place en troisième ligne, situation dans laquelle l'efficacité de la chimiothérapie n'a pas été établie.

4.4. Population cible

La population cible de Tarceva est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique et qui ont reçu au moins un traitement antérieur de chimiothérapie (deuxième ligne et plus).

En 2000, le nombre de patients incidents atteints de cancer du poumon a été évalué à 27 743 en France (rapport de la Commission d'orientation sur le cancer 2003).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 80% à 85% des cas, soit 22 194 à 23 582 patients. Les stades localement avancés ou métastatiques correspondent aux stades IIIB et IV.

Ainsi, parmi les CBNPC, les stades IIIB et IV représenteraient près de 63% (Etude KBP-2000 Rev Mal Respir, 2002, 19, 727-734).

Le taux d'échec en première ligne serait de l'ordre de 70%⁶ selon les données de l'essai clinique Taxotère (utilisé en association avec cisplatine).

Sur ces bases, la population cible de TARCEVA serait de 9 800 à 10 500 cas par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable 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

⁵ Shepherd FA et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy JCO 2000;18:2095-2103

⁶ Avis de la Commission de Transparence sur docétaxel (TAXOTERE) 21 juillet 2004

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%