



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 juillet 2008

TYVERB 250 mg, comprimé pelliculé
1 boîte de 70 comprimés (CIP : 383 794-5)
1 boîte de 2 x 70 comprimés (CIP : 383 795-1)

Laboratoires GlaxoSmithKline

lapatinib

Code ATC : L01XE07

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 conditionnelle* (procédure centralisée) : 10 juin 2008

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication suivante : « TYVERB est indiqué, en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2). Les patients doivent être en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab en situation métastatique. »

** L'EMEA a attribué à TYVERB une AMM conditionnelle, en l'absence :*

- de données robustes sur l'efficacité de TYVERB sur l'incidence des métastases cérébrales*
- et de démonstration sur la survie globale.*

Le rapport bénéfice/risque sera réévalué annuellement. La firme s'est engagée auprès de l'EMEA :

- à déposer une analyse actualisée des données de survie de l'étude EGF 100 151 (recueil des données fixé à août 2008, soumission à l'EMEA au plus tard en décembre 2008)*
- à réaliser une étude clinique de phase III comparative versus un bras incluant HERCEPTIN afin d'évaluer l'effet de TYVERB sur l'incidence des métastases cérébrales en tant que site de rechute (le protocole de l'étude sera finalisé et soumis à l'EMEA au plus tard en juillet 2008. Le rapport final de l'étude devra être soumis au plus tard en mai 2013).*

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lapatinib

1.2. Indications

« TYVERB est indiqué, en association à la capécitabine, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2).

Les patients doivent être en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab en situation métastatique.»

1.3. Posologie

« Le traitement par lapatinib doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux.

La surexpression des récepteurs ErbB2 est définie par un score IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule. L'amplification génique devra être réalisée en utilisant une méthode précise et dûment validée. Le lapatinib est administré en association à la capécitabine.

La posologie recommandée de lapatinib est de 1 250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour, en continu. La dose quotidienne ne doit pas être divisée. Le lapatinib doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas. Afin de minimiser la variabilité inpatient, l'administration de lapatinib devra être standardisée par rapport à la prise de nourriture, par exemple, systématiquement précéder un repas.

En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée.

La dose recommandée de capécitabine est de 2 000 mg/m²/jour, en deux prises à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours. La capécitabine doit être prise au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire.»

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

L	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres agents antinéoplasiques
L01XE	Inhibiteurs de protéines kinases
L01XE07	lapatinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans le traitement du cancer du sein métastatique : l'hormonothérapie, les cytotoxiques et l'anticorps monoclonal trastuzumab (HERCEPTIN : uniquement dans les tumeurs HER2 positif).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé les résultats de quatre études :

- deux études de phase II, EGF 20008 et EGF 20002, ayant évalué l'efficacité du lapatinib (TYVERB) en monothérapie sur le taux de réponse chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique surexprimant le récepteur ErbB-2 (hors AMM).

- une étude de phase II, EGF 105 084, ayant évalué l'efficacité du lapatinib en monothérapie sur les métastases cérébrales, chez 241 patientes, pré-traitées par trastuzumab et radiothérapie cérébrale. Les données de cette étude suggèrent un effet du lapatinib sur la réduction volumétrique des métastases cérébrales mais ne sont pas optimales, compte tenu de l'absence de groupe comparateur. Par ailleurs, cette étude a évalué le lapatinib en monothérapie, ce qui n'entre pas dans le champ de l'AMM actuelle. Une étude a donc été demandée par l'EMA versus comparateur actif (trastuzumab) afin d'établir l'efficacité du lapatinib. Les résultats de cette étude ne seront donc pas décrits dans ce document.

- une étude de pharmaco-épidémiologie rétrospective, réalisée à partir du dossier médical hospitalier de 198 patientes, dont l'objectif principal était de décrire le parcours de soins des patientes ayant un cancer du sein et traitées par le lapatinib dans le cadre des ATU. Cette étude ne peut être retenue par la Commission compte tenu du fait que :

- la représentation des centres et des patientes inclus dans l'étude par rapport aux 1 380 patientes ayant reçu du lapatinib en ATU n'a pas été spécifiée
- aucune information n'a été fournie sur la surexpression de l'oncorécepteur HER2 ni sur les molécules administrées lors des traitements antérieurs.

- une étude de phase III, EGF 100 151, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association lapatinib + capécitabine (TYVERB + XELODA) versus la capécitabine en monothérapie, dès la 2^{ème} ligne de traitement, chez 399 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, pré traitées pour leur cancer et surexprimant le récepteur ErbB-2. Seuls les résultats de cette étude seront décrits dans le présent avis, l'AMM ayant été octroyée sur la base des résultats de cette étude.

3.1. Résultats d'efficacité de l'étude EGF 100 151

Méthode :

Etude randomisée, ouverte, ayant comparé l'association lapatinib + capécitabine à la capécitabine seule, chez 399 patientes (198 dans le groupe lapatinib + capécitabine, 201 dans le groupe capécitabine).

Critères d'inclusion :

- cancer du sein invasif histologiquement prouvé, avancé ou métastatique, de stade IIIb ou IIIc (avec des tumeurs T4) ou stade IV
- surexpression tumorale du récepteur ErbB2
- progression ou rechute du cancer au cours des 6 mois de thérapie adjuvante ayant inclus obligatoirement des anthracyclines, des taxanes et le trastuzumab. D'autres traitements étaient autorisés.
- score ECOG¹ égal à 0 ou 1

¹ L'échelle de valeur de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), est une échelle d'évaluation de l'état général du patient et un facteur de pronostic. Cette échelle est cotée de 0 à 4.

0 : activité normale sans restriction

1 : restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger

2 : ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps

- espérance de vie \geq 12 semaines

Schéma d'administration :

Les patientes ont été randomisées pour recevoir :

- soit l'association lapatinib (1 250 mg/jour en continu) + capécitabine (2 000 mg/m²/jour de J1 à J14 sur un cycle de 21 jours)
- soit la capécitabine seule à la posologie de 2 500 mg/m²/jour de J1 à J14 sur un cycle de 21 jours.

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'effets indésirables jugés inacceptables par l'investigateur.

Critère principal de jugement : temps médian jusqu'à progression

L'analyse de ce critère, défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'un décès lié au cancer, a été réalisée par imagerie en aveugle par un comité indépendant et par les investigateurs.

Méthodes statistiques :

Le protocole prévoyait :

- l'inclusion de 528 patientes (264 dans chaque groupe de traitement) pour observer 266 événements (progression de la maladie ou décès lié au cancer) lors de l'analyse finale
- une augmentation de 50% du temps médian jusqu'à progression avec l'hypothèse d'un temps médian de 4,5 mois sous lapatinib + capécitabine et 3 mois sous capécitabine avec une puissance de 90% et un risque alpha de 5%
- une première analyse intermédiaire lors de la survenue de 133 événements détectés par les investigateurs, 114 événements détectés par le comité indépendant. Le seuil de significativité d'arrêt de l'étude a été fixé à 0,0014 par le protocole, selon la méthode O'Brien Fleming, sur le critère « temps jusqu'à progression » évalué par le comité indépendant
- une deuxième analyse, finale, lors de la survenue de 266 événements.

Note : cette étude a débuté le 29 mars 2004. La 1^{ère} analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée le 15 novembre 2005. Les inclusions ont été interrompues le 3 avril 2006 car, au vu des résultats de la 1^{ère} analyse intermédiaire observés sur le temps jusqu'à progression, les patientes du groupe capécitabine ont été autorisées à passer dans le groupe de traitement par lapatinib + capécitabine. Nous disposons des résultats à l'arrêt de l'étude, avant la substitution (au 3 avril 2006).

Critères secondaires de jugement :

- survie globale
- temps médian de survie sans progression
- taux de réponse globale (pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou partielle)
- durée médiane de la réponse
- qualité de vie des patientes évaluée selon le critère Q-TWiST² (survie ajustée selon la qualité de vie)
- taux de bénéfice clinique défini par la proportion de patientes ayant une réponse objective ou une stabilisation de la maladie pendant au moins 24 semaines

3 : capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise

4 : complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise

² La méthode Q-TWiST prend en compte les durées de survie pendant lesquelles les patients sont asymptomatiques et/ou présentent des signes de toxicité, en affectant chacune de ces périodes d'un coefficient de pondération compris entre 0 (vie sans qualité) et 1 (qualité de vie optimale).

Résultats (population ITT) :

Principales caractéristiques des patientes incluses

	Groupe lapatinib + capécitabine (n=198) n (%)	Groupe capécitabine (n=201) n (%)
Age (ans)		
< 65	165 (83)	177 (88)
≥ 65	33 (17)	24 (12)
médian	54 (26-80)	51 (28-83)
score ECOG ³		
0	142 (55,7)	126 (51,2)
1	113 (44,3)	117 (47,6)
Surexpression récepteur ErbB2	197 (>99)	201 (100)
Stade clinique		
IV - viscéral	148 (75)	158 (79)
IV – non viscéral	43 (22)	35 (17)
Stage IIIb ou IIIc avec lésion T4	7 (4)	8 (4)
Nombre de sites métastatiques		
1	39 (20)	44 (22)
2	61 (31)	61 (30)
≥ 3	98 (49)	96 (48)
Traitements antérieurs		
Taxane + anthracycline + trastuzumab	191 (96)	188 (94)
Taxanes	198 (100)	199 (>99)
Docétaxel	143 (72)	154 (77)
Paclitaxel	93 (47)	83 (41)
Anthracyclines	194 (98)	199 (>99)
Doxorubicine hydrochloride	98 (49)	97 (48)
Doxorubicine	35 (18)	41 (20)
Epirubicine	61 (31)	63 (31)
Trastuzumab	196 (99)	197 (98)
Traitement hormonal	99 (50)	93 (46)
Navelbine	93 (47)	92 (46)
Gemcitabine	32 (16)	22 (11)

Les caractéristiques initiales des patientes étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Plus de 90% des patientes avaient reçu un pré-traitement par taxane, anthracycline et trastuzumab. Toutes les patientes étaient en bon état général (score ECOG de 0 ou 1).

La durée médiane de traitement a été de 9,7 semaines dans le groupe capécitabine. Dans le groupe lapatinib + capécitabine, la durée médiane de traitement par lapatinib a été de 19 semaines et de 17,5 semaines pour la capécitabine.

³ Evalué chez 177 patientes du groupe lapatinib + capécitabine et 173 patientes du groupe capécitabine

Résultats sur le critère principal de jugement : (analyse en ITT)

- de la 1^{ère} analyse intermédiaire prévue par le protocole

Selon l'analyse d'un comité indépendant, le temps médian jusqu'à progression a été de 36,9 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 19,7 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,51 ; IC 95%: [0,35 ; 0,74], p=0,00016).

Lors de cette première analyse intermédiaire, la limite de significativité ($p \leq 0,0014$) prévue par le protocole, a été atteinte. Le comité indépendant de revue des données a considéré que l'étude était positive pour ce critère, et de ce fait, devait être arrêtée. Les patientes sous capécitabine sont donc passées dans le groupe de traitement par lapatinib + capécitabine.

Note : selon l'EPAR (page 34), le résultat sur ce critère observé par le comité indépendant est surestimé car l'analyse du comité indépendant n'est fondée que sur l'imagerie et ne tient pas compte de l'évolution clinique. La différence observée entre les deux groupes de traitement devrait être de l'ordre de 6 à 8 semaines.

- à l'arrêt de l'étude

Selon l'analyse du comité indépendant, le temps médian jusqu'à progression a été de 27,1 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 18,6 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,57 ; IC 95%: [0,43 ; 0,77], p=0,00013).

Le temps médian jusqu'à progression, évalué par les investigateurs, a été de 23,9 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 18,3 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,72 ; IC 95%: [0,56 ; 0,92], p=0,0076).

Résultats sur les critères secondaires :

- survie globale :

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes de traitement.

- temps médian de survie sans progression :

A la 1^{ère} analyse intermédiaire prévue par le protocole, le temps médian de survie sans progression, évalué par le comité indépendant, a été de 36,7 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 17,9 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,47 ; IC 95%: [0,33 ; 0,67], p=0,00002).

A l'arrêt de l'étude, ce temps médian de survie sans progression a été de 27,1 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 17,6 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,55 ; IC 95%: [0,41 ; 0,74], p=0,00003).

- taux de réponse globale :

au terme de la 1^{ère} analyse intermédiaire, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

A l'arrêt de l'étude, le taux de réponse globale a été de 24% dans le groupe lapatinib + capécitabine et 14% dans le groupe capécitabine (OR = 1,9 ; IC 95%: [1,1 ; 3,4], p=0,01).

- durée médiane de la réponse :

à l'arrêt de l'étude, elle a été de 32,1 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 30,6 semaines dans le groupe capécitabine.

- qualité de vie :

Le score Q-TWiST a été amélioré de 7 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine par rapport au groupe capécitabine (p=0,001). On ne dispose pas de données d'évaluation de la qualité de vie selon les échelles habituellement utilisées.

- taux de bénéfice clinique : à l'arrêt de l'étude, il a été de :

- 29% dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 17% dans le groupe capécitabine selon l'analyse du comité indépendant (p=0,008)

- 37% dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 21% dans le groupe capécitabine selon l'analyse des investigateurs (p=0,001).

Note : la firme a fourni des résultats sur l'incidence de survenue de métastases cérébrales dans cette étude. A l'inclusion, dans chaque groupe de traitement, 2 patientes avaient des métastases cérébrales. Après traitement, 4 patientes du groupe lapatinib + capécitabine ont développé des métastases cérébrales contre 13 patientes du groupe capécitabine. Ces résultats ne sont précisés qu'à titre informatif, l'analyse de ce critère n'ayant pas été prévue au protocole.

Par ailleurs, on peut s'étonner du faible nombre de patientes ayant des métastases cérébrales. En effet, d'après les données de la littérature, les métastases cérébrales surviennent chez 28 à 43% des patientes traitées par HERCEPTIN.

3.2. Données de tolérance

Dans l'étude EGF 100 151, les principaux événements indésirables observés dans le groupe lapatinib + capécitabine (n=198) par rapport au groupe capécitabine (n=191) ont été les suivants : diarrhée (65% versus 40%), érythrodysesthésie palmo-plantaire (53% versus 51%), nausées (44% versus 43%), éruption cutanée (28% versus 14%), vomissements (26% versus 21%), fatigue (23% versus 25%).

Les événements indésirables de grade 3-4 ont concerné 52% des patientes du groupe lapatinib + capécitabine et 46% des patientes du groupe capécitabine. Les effets indésirables les plus observés ont été : diarrhée de grade 3 (13% des patientes du groupe lapatinib + capécitabine versus 10% des patientes du groupe capécitabine), érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade 3 (12% versus 14%).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables, principalement la diarrhée, ont concerné 28/198 patientes du groupe lapatinib + capécitabine et 27/191 patientes du groupe capécitabine.

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été observée chez 7 patientes dans le groupe lapatinib + capécitabine et 2 patientes dans le groupe capécitabine. Aucun décès n'a été rapporté. Parmi les 7 événements rapportés dans le groupe lapatinib + capécitabine, 5 événements étaient asymptomatiques (grade 2 ou moins), tous ont été liés aux traitements de l'étude et 5 ont été considérés comme graves. Dans le groupe capécitabine, les diminutions de la FEVG n'ont pas été liées aux traitements de l'étude. Aucun cas n'a nécessité l'arrêt définitif du traitement.

Le RCP précise que le traitement par lapatinib doit être arrêté en cas de diminution symptomatique de la FEVG.

Des cas d'hépatotoxicité, d'évolution rarement fatale, sont survenus lors de l'utilisation du lapatinib. Le RCP précise que la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit être évaluée avant le début du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique. Le lapatinib doit être arrêté et ne pas être réintroduit en cas d'altérations sévères de la fonction hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, le traitement par lapatinib devra faire l'objet d'une attention particulière.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'association lapatinib + capécitabine ont été comparées à celles de la capécitabine en monothérapie dans une étude de phase III (EGF 100 151) randomisée, ouverte, réalisée chez 399 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, pré traitées pour leur cancer et surexprimant le récepteur ErbB-2 (198 dans le groupe lapatinib + capécitabine, 201 dans le groupe capécitabine). L'ensemble des patientes incluses devaient avoir progressé ou être en rechute après un traitement par anthracyclines, taxanes et trastuzumab.

Les résultats de la 1^{ère} analyse intermédiaire prévue au protocole sont disponibles.

Dans le groupe lapatinib + capécitabine par rapport au groupe capécitabine, le temps médian jusqu'à progression, critère principal de jugement évalué selon un comité indépendant, a été de 36,9 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 19,7 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,51 ; IC 95%: [0,35 ; 0,74], p=0,00016), soit un gain absolu de 17,2 semaines (environ 4 mois).

Au vu de ce résultat, l'étude a été arrêtée et les patientes sous capécitabine sont passées dans le groupe de traitement par lapatinib + capécitabine.

A l'arrêt de l'étude, le temps médian jusqu'à progression a été de :

- 27,1 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 18,6 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,57 ; IC 95%: [0,43 ; 0,77], p=0,00013), soit un gain absolu de 8,1 semaines, selon l'analyse d'un comité indépendant

- 23,9 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 18,3 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,72 ; IC 95%: [0,56 ; 0,92], p=0,0076), soit un gain absolu de 5,6 semaines, selon l'évaluation des investigateurs.

Au terme de la 1^{ère} analyse intermédiaire, les résultats observés sur les critères secondaires ont été les suivants :

- le temps médian de survie sans progression, évalué par le comité indépendant, a été de 36,7 semaines dans le groupe lapatinib + capécitabine versus 17,9 semaines dans le groupe capécitabine (HR = 0,47 ; IC 95%: [0,33 ; 0,67], p=0,00002)

- aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur le taux de réponse globale et la survie globale. Compte tenu de l'arrêt prématuré de l'étude, le bénéfice en termes de survie globale de l'association lapatinib + capécitabine par rapport à la capécitabine seule ne pourra être évalué.

On ne dispose pas de données d'évaluation de la qualité de vie selon les échelles habituellement utilisées.

L'efficacité du lapatinib en prévention des métastases cérébrales n'est pas suffisamment démontrée. De plus, l'AMM actuelle ne fait pas état de l'efficacité de TYVERB dans « la prévention et le traitement des métastases cérébrales ». Pour rappel, TYVERB fait l'objet d'une AMM conditionnelle dans l'attente, entre autres, de données comparatives d'efficacité dans la prévention des métastases cérébrales.

Les principaux événements indésirables observés avec une fréquence plus élevée dans le groupe lapatinib + capécitabine ont été d'ordre gastro-intestinal (diarrhée) et d'ordre dermatologique (éruption cutanée).

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés avec le lapatinib. L'administration de lapatinib devra faire l'objet d'une attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée (évaluation de la FEVG préalablement à toute initiation de traitement par lapatinib et contrôle tout au long du traitement).

Des cas d'hépatotoxicité, d'évolution rarement fatale, sont survenus lors de l'utilisation du lapatinib.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans le cancer du sein au stade métastatique, la médiane de survie varie de 18 à 36 mois. Les cancers du sein au stade métastatique surexpriment dans 30% des cas les récepteurs ErbB-2 (HER2). Cette surexpression est un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein. Le cancer du sein engage le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, pré traitées pour leur cancer par anthracyclines, taxanes et trastuzumab et surexprimant le récepteur ErbB-2.

A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses validées.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du sein métastatique est important. Celui concernant la sous-population susceptible de bénéficier du lapatinib dans cette indication (patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, en progression après un traitement antérieur par anthracycline, taxane et trastuzumab) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact du lapatinib, en association à la capécitabine, sur la réduction de la morbi-mortalité liée au cancer du sein métastatique et sur l'amélioration de la qualité de vie, par rapport à la prise en charge actuelle. En l'état actuel des connaissances, il est donc difficile de présumer de la réponse que TYVERB est susceptible d'apporter au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour TYVERB.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une part, de l'amélioration observée par l'association TYVERB + XELODA par rapport à XELODA en monothérapie en termes de temps médian jusqu'à progression et d'un profil de tolérance acceptable, mais d'autre part, de l'absence de démonstration sur la survie globale, la Commission de la transparence considère que TYVERB, en association avec XELODA, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2, chez les patientes en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et le trastuzumab.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique (< 6 mois, entre 6 mois et 1 an, > 1 an),
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2,
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale),
- de l'état général de la patiente,
- du type de traitement adjuvant.

1/ En l'absence de facteurs de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1^{ère} ligne est l'hormonothérapie.

2/ En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1^{ère} ligne est la chimiothérapie. Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement de 1^{ère} ligne recommandé est le trastuzumab, en association au paclitaxel ou au docétaxel et ceci indépendamment du statut hormonal^{4 5}.

Chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, l'association chimiothérapie par taxane et HERCEPTIN a un meilleur bénéfice sur la survie en comparaison à la chimiothérapie seule.

Par ailleurs, la spécialité XELODA (capécitabine) est indiqué dans le traitement du cancer du sein surexprimant ou non le récepteur ErbB-2 en deuxième ligne métastatique.

Au vu des données disponibles, après progression ou rechute après un traitement par anthracycline, taxane et HERCEPTIN, TYVERB constituerait une nouvelle modalité thérapeutique, en association à XELODA, dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2).

⁴ Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

⁵ National Cancer Institut Recommandations. Breast Cancer Treatment (WWW.cancer.gov/ date de mise à jour : 02/01/2008)

4.4. Population cible

La population cible de TYVERB correspond aux patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2 et ayant précédemment été traitées par une anthracycline, un taxane et le trastuzumab en situation métastatique.

Il s'agit donc des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique à partir de la deuxième ligne de traitement.

La prévalence des patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2⁶ traitées par chimiothérapie a été estimée à 10 800 patientes en 2005, réparties de la façon suivante entre les lignes de traitement (5 150 patientes en 1^{ère} ligne, 2 825 patientes en 2^{ème} ligne, 2 825 en 3^{ème} ligne de traitement).

Ainsi, 5 650 patientes sont en 2^{ème} ligne de traitement ou plus pour leur cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2.

Ainsi, après avis d'experts, Le pourcentage de femmes traitées antérieurement par une anthracycline, un taxane et le trastuzumab en situation métastatique est :

- en 2^{ème} ligne de traitement, comprise entre 60 et 80%, soit 1 695 à 2 260 patientes,
- et en 3^{ème} ligne et plus, entre 80 et 90%, soit 2 260 à 2 543 patientes.

La population cible de TYVERB peut être estimée entre 4 000 et 4 800 patientes 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 sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁶ 30% des patientes ayant un cancer métastatique surexpriment le gène HER2