



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juin 2012

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)

Code ATC : L01XE03

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.

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), 27 avril 2010 (traitement maintenance) - 24 août 2011 (extension d'indication à évaluer)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement de première ligne des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR. ».

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 première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

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 recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement par Tarceva chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie.

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

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2011

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 :

- IRESSA (géfitinib)

« SMR : important

ASMR : En traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, IRESSA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à carboplatine plus paclitaxel. », avis de la CT du 4 novembre 2009

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- ALIMTA (pemetrexed)
- AVASTIN (bévacizumab)
- 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 (disposant d'une AMM en seconde ligne)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude de phase III (ML20650, EURTAC) dont les résultats sont analysés ci-après.

3.1. Efficacité

Etude ML20650

Etude ouverte randomisée ayant comparé TARCEVA à une chimiothérapie à base de sels de platine chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) non pré-traités et dont la tumeur présente une mutation EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21).

Les traitements à l'étude :

- TARCEVA 150 mg par jour ; le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité jugée inacceptable par l'investigateur.
- chimiothérapie à base de sels de platine en perfusion intraveineuse selon un des schémas suivants :
 - cisplatine plus docétaxel : cisplatine 75 mg/m² au jour 1 et docétaxel 75 mg/m² au jour 1. Ce schéma était répété toutes les 3 semaines.
 - ou
 - cisplatine plus gemcitabine: cisplatine 75 mg/m² jour 1 et gemcitabine 1250 mg/m² aux jours 1 et 8. Ce schéma était répété toutes les 3 semaines.

Dans le cas où les patients n'étaient pas éligibles à un traitement par cisplatine, celui-ci pouvait être remplacé par carboplatine selon le schéma suivant :

- docétaxel 75 mg/m² au jour 1 et carboplatine AUC = 6 au jour 1, tous les 21 jours.
- gemcitabine 1000 mg/m² les jours 1 et 8 et carboplatine AUC = 5 au jour 1, tous les 21 jours.

La chimiothérapie était administrée pour un maximum de 4 cycles.

Parmi les critères d'inclusion :

- diagnostic confirmé histologiquement de cancer avancé (stade IIIB) ou métastatique (stade IV) non épidermoïde.
- délétion confirmée au niveau de l'exon 19 et mutation confirmée de l'exon 21 L 858R du domaine tyrosine kinase de l'EGFR.
- maladie mesurable selon les critères RECIST.
- statut de performance ECOG PS égal à < 2.
- granulocytes > 1500/mm³ ; plaquettes > 100 000/mm³ ; hémoglobine > 9 g/dL.
- AST/SGOT et ALT/SGPT < 1,5 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.

Parmi les critères de non inclusion :

- chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique. L'administration d'une chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante était autorisée dans le cas où elle était terminée depuis au moins 6 mois.
- traitement antérieur par thérapie ciblée sur l'EGFR.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie par 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,
- le taux de réponse déterminé selon les critères RECIST¹,
- la tolérance,
- qualité de vie évaluée par l'échelle « lung cancer symptom scale ».

Résultats :

Un total de 154 patients caucasiens a été randomisé : 77 patients dans chacun des deux groupes. L'âge médian des patients était de 65 ans dans le groupe TARCEVA et de 64 ans dans le groupe chimiothérapie, 68% étaient des femmes dans le groupe TARCEVA et 79% dans le groupe chimiothérapie. La proportion des non fumeurs a été de 70% dans le groupe TARCEVA et de 74% dans le groupe chimiothérapie.

Lors d'une analyse intermédiaire planifiée (réalisée après 92 événements sur la survie sans progression), la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 9,4 mois dans le groupe TARCEVA versus 5,2 mois dans le groupe chimiothérapie soit un gain absolu de 4,2 mois en faveur de TARCEVA (HR = 0,42 IC95% [0,27-0,64], p<0,0001). Ces résultats sont vraisemblablement surestimés compte tenu de l'arrêt de l'essai lors d'une analyse intermédiaire.

La médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (22,9 mois dans le groupe TARCEVA versus 18,8 mois dans le groupe chimiothérapie ; HR = 0,80 IC95% [0,47 – 1,37]). A cette date d'analyse, 36% des patients du groupe TARCEVA et 67% des patients du groupe chimiothérapie avaient reçu d'autres lignes de traitement.

Le pourcentage de réponse tumorale a été plus élevé dans le groupe TARCEVA que dans le groupe comparateur : 54,5% versus 10,5%. Environ la moitié des réponses tumorales dans le groupe TARCEVA ont été des réponses partielles.

Le nombre de patients chez lesquels des données de qualité de vie ont été recueillies a été faible ne permettant pas leur analyse.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 12% des patients du groupe TARCEVA et 14,9% des patients du groupe chimiothérapie.

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 26,7% dans le groupe TARCEVA et de 25,7% dans le groupe chimiothérapie.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 31 patients (41,3%) dans le groupe TARCEVA et 49 patients (66,2%) dans le groupe chimiothérapie. Les événements communs fréquents dans le groupe chimiothérapie ont été la neutropénie et l'asthénie et dans le groupe TARCEVA les atteintes cutanées et les troubles gastro-intestinaux.

¹ Critères RECIST : évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides en : réponse complète (disparition des lésions cibles), réponse partielle (diminution de 30% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre), progression de la maladie (augmentation de 20% des lésions cibles dans leur plus grand diamètre) et stabilisation.

3.3. Conclusion

Dans une étude ouverte randomisée TARCEVA a été comparé à une chimiothérapie à base de sels de platine chez 154 patients caucasiens atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) non pré-traités et dont la tumeur présentait une mutation EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie par 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 résultats sont ceux d'une analyse intermédiaire planifiée réalisée après 92 événements sur la survie sans progression, au décours de laquelle l'essai a été arrêté.

- la médiane de survie sans progression a été supérieure dans le groupe TARCEVA par rapport au groupe chimiothérapie : 9,4 mois versus 5,2 mois soit un gain absolu de 4,2 mois en faveur de TARCEVA (HR = 0,42 IC95% [0,27-0,64], $p < 0,0001$). Ces résultats sont vraisemblablement surestimés compte tenu de l'arrêt de l'essai.
- la médiane de survie globale n'a pas différencié entre TARCEVA et chimiothérapie (22,9 mois versus 18,8 mois; HR = 0,80 IC95% [0,47 – 1,37]).
- le pourcentage de patients ayant reçu d'autres lignes de traitement a été de 36% dans le groupe TARCEVA et 67% dans le groupe chimiothérapie .
- le pourcentage de réponse tumorale a été supérieur dans le groupe TARCEVA par rapport au groupe chimiothérapie : 54,5% versus 10,5%. Environ la moitié des réponses tumorales dans le groupe TARCEVA étaient des réponses partielles.
- le recueil des données été faible et ne permet pas d'évaluer la qualité de vie.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (12% versus 14,9% dans le groupe chimiothérapie) ainsi que le pourcentage d'événements indésirables graves (26,7% versus 25,7% dans le groupe chimiothérapie) ont été similaires entre les deux groupes.

Les événements communs fréquents dans le groupe chimiothérapie ont été la neutropénie et l'asthénie et dans le groupe TARCEVA les atteintes cutanées et les troubles gastro-intestinaux.

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 important ;

Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez l'homme et la 3^{ème} chez la femme et constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (80 à 85% des cancers bronchiques) localement avancé ou métastatique est quant à lui important. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de TARCEVA (patients présentant une tumeur avec mutation activatrice de l'EGFR) peut être considéré comme modéré du fait de la prévalence de la mutation activatrice de l'EGFR estimée en France à 16,5% chez les patients atteints d'un CBNPC.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données cliniques disponibles (une analyse intermédiaire d'une étude menée chez des patients caucasiens, arrêtée prématurément montrant un gain absolu de 4,2 mois sur la survie sans progression sans gain sur la survie globale ni amélioration de la qualité de vie démontrée), un impact en termes de morbi-mortalité est attendu, au même titre que la spécialité IRESSA, chez les patients traités par TARCEVA en première ligne par rapport à la chimiothérapie à base de sels de platine. De plus, au même titre que les chimiothérapies orales, TARCEVA est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations).

La spécialité TARCEVA devrait donc être susceptible de participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour TARCEVA dans son indication en première ligne. Au même titre que la spécialité IRESSA, cet intérêt est faible.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Le service médical rendu par TARCEVA dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication première ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La chirurgie est le traitement de choix pour les stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce ne représente qu'environ 25 à 30%.

Les recommandations professionnelles de l'Institut National du Cancer (INCa) publiées en septembre 2010, indiquent que la stratégie thérapeutique des patients inopérables doit être orientée dès la 1^{ère} ligne de traitement selon la présence ou non de ces mutations. Chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR, la chimiothérapie à base d'un sel de platine reste la référence. En cas de mutation, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine-kinase. Deux inhibiteurs de tyrosine-kinase sont aujourd'hui indiqués en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients présentant une tumeur avec des mutations activatrices du gène de l'EGFR : le gefitinib (IRESSA), et plus récemment l'erlotinib (TARCEVA). En l'absence de donnée comparative, la place de l'erlotinib vis-à-vis du gefitinib en première ligne de traitement reste à préciser.

A ce jour, l'intérêt des inhibiteurs de la tyrosine kinase a été établi vis-à-vis de la chimiothérapie principalement en termes de survie sans progression et sans impact démontré sur la survie globale.

4.4. Population cible

La population cible de TARCEVA dans sa nouvelle indication, est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur présente des mutations activatrices de l'EGFR.

Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), rapportent un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 34 185 nouveaux cas annuels en France, en 2009^{2,3}.

Parmi eux, environ 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000)^{4,5}, soit 29 057 nouveaux cas par an.

Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :

- 65% (18 887 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
- 35% (10 170 patients) la part du stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (4 068 patients) et seront éligibles à un traitement systémique.

Ainsi, 22 950 patients sont donc potentiellement éligibles à un traitement de 1^{ère} ligne pour un cancer du poumon de stade IIIB et IV.

La présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France dans environ 10,3% à 13,7% des cas de CBNPC^{6,7}.

Ainsi, on peut estimer la population cible de TARCEVA en première ligne à environ 2 360 à 3 150 patients 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 cette extension indication.

² INCa. Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées. Février 2010. <http://www.e-cancer.fr/la-presse/communiqués-de-presse/4181-communication-de-presse-du-23-mars-2010>

³ INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : Etat des lieux. Avril 2010.

⁴ F. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). Rev Mal Respir 2002; 19:727-34.

⁵ INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon : Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.

⁶ Novak F. Tests EGFR : état des lieux en France en 2010. Revue de Pneumologie clinique 2011 ; 67 :S3-S4.

⁷ Cadranet J et Giroux-Leprieux E. Prélèvement et recherche de la mutation EGFR : quoi prélever, quand et comment tester ? Revue de Pneumologie clinique 2011 ;67 :S9-S14.