



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 novembre 2010

TYVERB 250, comprimé pelliculé
B/84 (CIP : 491 643-1)

GLAXOSMITHKLINE

lapatinib

Code ATC (2010) : L01XE07

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Date de l'AMM et de ses rectificatifs :

- AMM conditionnelle (procédure centralisée): 10 juin 2008 ;
- Extension d'indication (procédure centralisée): 17 juin 2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :

en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.

en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase » (nouvelle indication).

1.3. Posologie et mode d'administration

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

La surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) est définie par un score IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule. Le statut HER2 devra être déterminé en utilisant une méthode précise et dûment validée.

La dose quotidienne de Tyverb ne doit pas être divisée. Tyverb doit être pris au moins une heure avant, ou une heure après un repas. Afin de minimiser la variabilité intra patient, l'administration de Tyverb 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.

Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament co-administré avec Tyverb pour les détails concernant leur posologie incluant les réductions de doses, les contre-indications et les informations de sécurité d'emploi.

Posologie de Tyverb en association avec la capécitabine.

La posologie recommandée de Tyverb est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu.

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. Voir le Résumé de Caractéristiques de Produit de la capécitabine.

Posologie de Tyverb en association avec un inhibiteur de l'aromatase

La posologie recommandée de Tyverb est de 1 500 mg (soit six comprimés) en une prise par jour, en traitement continu.

Pour la dose de l'inhibiteur d'aromatase co-administré, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Report de prise et réduction de la posologie

Evènements cardiaques

Le traitement par Tyverb doit être arrêté en cas de diminution symptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ce qui constitue un événement de grade 3 ou plus selon la classification du NCI – CTCAE (« National Cancer Institute - Common Terminology

Criteria Adverse Event »), ou si la valeur de la FEVG décroît à une valeur inférieure à la limite normale. Tyverb pourra être ré-administré à une posologie réduite (1000 mg/jour quand il est administré avec la capécitabine ou 1250 mg/jour quand il est administré avec un inhibiteur de l'aromatase) après une interruption d'au moins 2 semaines et à condition que la FEVG soit revenue à une valeur normale et que le patient soit asymptomatique.

Atteinte pulmonaire interstitielle/Pneumopathie

Le traitement par Tyverb devra être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires de grade 3 ou plus selon la classification du NCI - CTCAE.

Autres toxicités

Une interruption ou un arrêt du traitement par Tyverb doit être envisagé chez les patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus selon la classification du NCI - CTCAE. Après diminution de la toxicité, soit un retour au grade 1 ou à la normale, la reprise du traitement pourra être envisagée à une posologie de 1 250 mg/jour, en association avec la capécitabine ou 1500 mg/jour, en association avec un inhibiteur de l'aromatase. En cas de réapparition de la toxicité, le traitement par Tyverb pourra être repris à une posologie réduite (1 000 mg/jour en association avec la capécitabine ou 1250 mg/jour en association avec un inhibiteur de l'aromatase).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Le Tyverb doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, en raison de l'absence de données dans cette population.

Insuffisance hépatique

En cas d'altérations sévères de la fonction hépatique, le traitement par Tyverb devra être arrêté et ne pas être réintroduit.

L'administration de Tyverb chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère devra être envisagée avec prudence en raison d'une augmentation de l'exposition systémique au médicament. Les données chez des patients insuffisants hépatiques sont actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations en termes d'adaptation posologique.

Enfants

Tyverb n'est pas recommandé chez l'enfant du fait de l'insuffisance des données en termes de sécurité et d'efficacité.

Sujets âgés

Les données actuellement disponibles quant à l'utilisation de Tyverb et de la capécitabine chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Dans l'étude de phase III de Tyverb en association avec le létrozole, sur la totalité des patientes ayant un cancer du sein métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs (population en intention de traiter N=642), 44% étaient âgées de plus de 65 ans. Globalement, aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'a été observée entre ces patientes et les patientes de moins de 65 ans. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

2.2.1 Médicaments strictement comparables

Sans objet

2.2.2 Médicaments non strictement comparables

Trastuzumab (HERCEPTIN) : anticorps monoclonal administré en perfusion, indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans le traitement du cancer du sein métastatique :

- cytotoxiques
- bevacizumab (AVASTIN).
- Hormonothérapie : anti-aromatases, anti-estrogènes et progestatifs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées concernent uniquement l'extension d'indication « en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase »

Dans cette nouvelle indication, le laboratoire a déposé 1 étude de phase III (EGF 30 008) qui a comparé l'association Lapatinib + létrozole versus placebo + létrozole dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique chez 1286 patientes dont 219 avaient une tumeur surexprimant HER2 et pour lesquelles une chimiothérapie n'était pas immédiatement requise.

Les résultats observés dans cette sous-population de l'étude sont présentés ci-dessous.

3.1. Efficacité

Méthode

Etude randomisée (1 :1) en double aveugle et 2 groupes parallèles vs placebo : lapatinib + létrozole versus placebo + létrozole

La randomisation était stratifiée sur :

- le site de la maladie (maladie viscérale et des tissus mous/maladie osseuse seule)
- le délai depuis l'arrêt du traitement antihormonal adjuvant (≥ 6 mois ou pas de traitement antihormonal versus < 6 mois).

Principaux critères d'inclusion :

- femmes ménopausées ayant un cancer du sein histologiquement prouvé, métastatique lors du diagnostic ou en rechute après une chirurgie à visée curative, exprimant les récepteurs hormonaux (RE+ et/ou RP+) et n'ayant pas été traitées au préalable pour leur maladie localement avancée ou leurs métastases.
- tissu tumoral initial archivé afin de déterminer de façon centralisée et rétrospective le statut HER2.
- performance status (PS) de 0 ou 1 selon l'échelle d'évaluation de l'ECOG¹
- fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) normale.

Principaux critères de non inclusion :

- maladie viscérale symptomatique étendue, notamment atteinte hépatique ou extension lymphatique pulmonaire.
- antécédents ou signes cliniques de métastases cérébrales ou de leptoméningite carcinomateuse
- femmes ayant déjà reçu un traitement anticancéreux pour un cancer localement avancé ou métastatique

Traitement :

- traitement étudié : lapatinib 1 500 mg/j en une prise de 6 comprimés + létrozole 2,5 mg/j en 1 prise ;
- traitement de comparaison : placebo + létrozole 2,5 mg/j en 1 prise.

Le traitement était administré jusqu'à progression de la maladie (radiologique ou clinique) ou arrêt du traitement pour toxicité inacceptable, décès, retrait du consentement ou toute autre raison.

Les traitements adjuvants/néo-adjuvants antérieurs étaient autorisés ; les inhibiteurs de l'aromatase ou le trastuzumab devaient être arrêtés depuis au moins 1 an.

Critères de jugement :

Critère principal : durée de survie sans progression (évaluée par les investigateurs) des patientes de l'étude ayant une surexpression des récepteurs HER2. La survie sans progression (SSP) était définie par le délai entre la date de randomisation et la première date de constatation de la progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause, s'il survenait avant la notification de la progression tumorale. La date de la progression documentée était soit la date de la progression radiologique (évaluée selon les critères RECIST), soit la date de la progression symptomatique (signes cliniques, symptômes, photographies).

Principaux critères secondaires :

- SSP dans la population globale de l'étude (HER2 + et -) ;
- survie globale (SG), définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause.
- taux de réponse, défini par le pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST ;
- taux de bénéfice clinique (BC), défini par le pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou une réponse partielle ou une maladie stable pendant 6 mois et plus ;
- temps jusqu'à progression (TTP) défini par la durée entre la date de la randomisation et la première date de constatation de progression de la maladie ou du décès par cancer.

Statistiques :

Par amendement il a été décidé que le critère principal de jugement serait testé à la fois sur la population HER2 + et sur la population en ITT selon une procédure hiérarchisée, avec une seule analyse finale. Le nombre de sujets à inclure a été augmenté (1 280 en tout) de

manière a assurer une puissance suffisante pour l'analyse dans la population HER2 + puis dans la population en ITT.

Résultats

Patientes incluses :

Au total, 1 286 patientes ont été incluses. Leur répartition figure dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : répartition des patientes en cours d'étude

	Lapatinib + létrozole % (n)	Placebo + létrozole % (n)	Total n (%)
Patientes HER2 +	17% (111)	17% (108)	17% (219)
Patientes randomisées (ITT)	100% (642)	100% (644)	100% (1286)

Les principales caractéristiques des patientes HER2+ à l'inclusion figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : caractéristique des patientes HER2+ à l'inclusion

	Lapatinib + létrozole (n=111)	Placebo + létrozole (n=108)
Age moyen (ans)	61,0 ± 9,4*	60,9 ± 9,2*
Nombre de sites métastatiques (% , n patientes)		
≥3	42% (47)	39% (42)
2	32% (35)	26% (28)
1	26% (29)	35% (38)
Sites concernés (% , n patientes) † :		
Os seulement	14% (16)	17% (18)
Viscéral ou tissus mous‡	86% (95)	83% (90)
- foie	30% (33)	34% (37)
- poumon	39% (43)	37% (40)
- ganglions	51% (57)	40% (43)
- tissus mous	32% (35)	29% (31)
- autres	17% (19)	17% (18)
Traitements adjuvants antérieurs (% , n patientes) :		
- traitement anti hormonal §	54% (60)	57% (62)
- chimiothérapie	55% (61)	47% (51)
- trastuzumab	<1% (1)	<1% (1)
- traitement anti hormonal et chimiothérapie	40% (44)	40% (43)
- pas de traitement adjuvant antérieur	31% (34)	35% (38)

*: écart type ; † : les patientes pouvaient avoir plusieurs sites de localisation métastatique ; ‡ : avec ou sans métastases osseuses ; § : inhibiteur de l'aromatase, tamoxifène, torémifène ; || : anthracyclines et/ou taxanes

Les principales caractéristiques des patientes à l'inclusion (population ITT) figurent dans le *tableau 3*.

Tableau 3 : caractéristique des patientes incluses (population ITT)

	Lapatinib + létrozole (n=642)	Placebo + létrozole (n=644)
Age moyen (ans)	62,8 ± 9,7*	63,3 ± 9,9*
Nombre de sites métastatiques (% , n patientes)		
≥3	44% (283)	44% (285)
2	30% (190)	29% (189)
1	26% (166)	26% (167)
0	<1% (3)	<1% (2)
inconnu	0	<1% (1)
Sites concernés (% , n patientes) †		
Os seulement	15% (94)	13% (85)
Viscéral ou tissus mous‡	85% (548)	87% (559)
- foie	23% (146)	27% (171)
- poumon	39% (248)	38% (242)
- ganglions	49% (312)	47% (304)
- tissus mous	33% (212)	34% (218)
- autres	19% (125)	20% (127)
Traitements adjuvants antérieurs (% , n patientes) :		
- traitement anti hormonal §	49% (313)	49% (317)
- chimiothérapie	44% (281)	43% (280)
- trastuzumab	<1% (2)	<1% (1)
- traitement anti hormonal et chimiothérapie	32% (203)	33% (212)
- pas de traitement adjuvant antérieur	39% (251)	40% (259)

* : écart type ; † : les patientes pouvaient avoir plusieurs sites de localisation métastatique ; ‡ : avec ou sans métastases osseuses ; § : inhibiteur de l'aromatase, tamoxifène, torémifène ; || : anthracyclines et/ou taxanes

Critère principal de jugement : survie sans progression dans la population HER2+.

Tableau 4 : résultats d'efficacité sur la survie sans progression dans la population HER2+

	Lapatinib + létrozole (n=111)	Placebo + létrozole (n=108)
Progression ou décès toutes causes (% , n patientes)	79% (88)	82% (89)
Survie sans progression médiane* (semaines)	35,4 [24,1 ; 39,4] †	13 [12 ; 23,7] †
Hazard ratio‡	0,71 [0,53 ; 0,96] † p=0,019	

*Méthode de Kaplan Meier ; † : intervalle de confiance à 95% ; ‡ : test du logrank

Il est précisé dans l'EPAR de TYVERB² que la progression symptomatique, critère autorisé par le protocole au même titre que la progression radiologique, est plus sujette à biais. Dans le groupe lapatinib + létrozole, 9 patientes avaient une progression symptomatique et 15 dans le groupe létrozole seul. Il a été toutefois considéré qu'en dépit du déséquilibre des groupes concernant la méthode d'évaluation de la progression, il était admissible que la différence en faveur du traitement lapatinib + létrozole pour la survie sans progression soit maintenue.

Critères secondaires de jugement :

- survie sans progression dans la population globale de l'étude. Les résultats figurent dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : survie dans progression dans la population totale de l'étude

	Lapatinib + létrozole (n=642)	Placebo + létrozole (n=644)
Progression ou décès toutes causes (% , n patientes)	74% (476)	64% (413)
Survie sans progression médiane* (semaines)	51,7 [47,6 ; 59,6] †	47 [36,9 ; 50,9] †
Hazard ratio‡	0,86 [0,76 ; 0,98] †	

*Méthode de Kaplan Meier ; † : intervalle de confiance à 95% ; ‡ : test du logrank ; || : p=0,026

Bien que statistiquement significative, cette différence a été considérée comme cliniquement non pertinente.

- survie globale dans la population HER2+

A la date du gel des données pour l'analyse du critère principal, les données pour ce critère n'étaient pas mures : 45% des patientes du groupe Lapatinib et 49% des patientes du groupe placebo étaient décédées. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour ce critère.

- taux de réponse évalué par l'investigateur (pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST) dans la population HER2+. Les résultats figurent dans le *tableau 6*.

Tableau 6 : taux de réponses dans la population HER2+

	Lapatinib + létrozole (n=111)	Placebo + létrozole (n=108)
Réponse complète	5%(5)	4%(4)
Réponse partielle	23% (26)	11% (12)
Taux de réponses	27,9% [19,8 ; 37,2]*	14,8% [8,7 ; 22,9]*
Différence des taux de réponse	- 13,1[-25,8 ; -0,3]*	
Odds ratio	0,4 [0,2 ; 0,9]* †	

* : intervalle de confiance à 95% ; † : p=0,021

- .- taux de bénéfice clinique (le pourcentage de patientes ayant une réponse complète ou une réponse partielle ou une maladie stable pendant 6 mois et plus) dans la population HER2+. Les résultats figurent dans le *tableau 7*.

Tableau 7 : taux de bénéfice clinique dans la population HER2+

	Lapatinib + létrozole (n=111)	Placebo + létrozole (n=108)
Taux de réponses	47,7% [38,2 ; 57,4]*	28,7% [20,4 ; 38,2]*
Odds ratio	0,4 [0,2 ; 0,8]* †	

*: intervalle de confiance à 95% ; † : p=0,003

- temps jusqu'à progression (durée entre la date de la randomisation et la première date de constatation de progression de la maladie ou du décès par cancer) dans la population HER2+.

Les résultats pour ce critère sont quasiment identiques à ceux de la survie sans progression parce qu'une seule patiente de cette population est décédée d'une cause non liée au cancer

3.2. Tolérance

Les événements indésirables recueillis en cours d'étude figurent dans le *tableau 8*.

Tableau 8 : événements indésirables (EI) recueillis en cours d'étude

Evénements indésirables % (n patientes)	Lapatinib + Létrozole (n=654)	Placebo + Létrozole (n=624)
Tous EI	96% (628)	86% (536)
EI liés au traitement †	84% (548)	55% (343)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement	15% (95)	6% (35)
EI graves	22% (144)	15% (94)
EI graves liés au traitement †	8% (54)	4% (27)
Décès liés à un EI grave - % (n patientes)	1% (8) ‡	1% (8) §
Décès liés au traitement †	<1% (1)	<1% (2)
EI d'intérêt spécifique*	81% (533)	37% (228)

* : considérés comme associés à l'administration de lapatinib et incluant rash, diarrhée, pathologies des ongles, hépatotoxicité, diminution de la FEVG et événements indésirables pulmonaires, ; † : imputabilité évaluée par l'investigateur ; ‡ : choc septique et insuffisance rénale aiguë, ascite, ischémie intestinale, infection, accident vasculaire cérébral, infection pulmonaire et choc septique, insuffisance rénale, anomalies de la fonction hépatique ; § : arrêt cardiorespiratoire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, hypotension, pancréatite hémorragique, lymphome avec occlusion intestinale et infarctus du myocarde, dyspnée, accident de la route ; || : anomalies de la fonction hépatique ; ¶ : infarctus du myocarde et dyspnée.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents (survenant chez plus de 10% des patientes par groupe) figurent dans le *tableau 9*.

Tableau 9 : effets indésirables* les plus fréquents

EI - % (n patientes)	Lapatinib + Létrozole (n=654)	Placebo + Létrozole (n=624)
diarrhée	53% (348)	13% (79)
rash	38% (249)	9% (57)
nausées	20% (129)	11% (69)
peau sèche	11% (69)	3% (19)
fatigue	11% (70)	7% (46)
alopécie	10% (64)	5% (33)
anomalies des ongles	10% (66)	<1% (4)
prurit	10% (64)	6% (35)

* : imputabilité évaluée par l'investigateur ;

Les événements indésirables graves liés au traitement survenus chez au moins 2 patientes par groupe figurent dans le *tableau 10*.

Tableau 10 : effets indésirables graves

EI - % (n patientes)	Lapatinib + Létrozole (n=654)	Placebo + Létrozole (n=624)
diminution de la FEVG	2% (14)	1% (7)
diarrhée	2% (10)	<1% (1)
dysfonction ventriculaire gauche	<1% (5)	0
Vomissements	<1% (4)	<1% (3)
Déshydratation	<1% (3)	<1% (1)
nausées	<1% (3)	<1% (1)
asthénie	<1% (2)	0
anomalie de la fonction hépatique	<1% (2)	0
paronychies	<1% (2)	0
rash	<1% (2)	0
anorexie	<1% (1)	<1% (2)
anémie	0	<1% (2)

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ;

Les événements indésirables d'intérêt spécifique (considérés comme associés à l'inhibition de ErbB2 ou ErbB1) figurent dans le *tableau 11*.

Tableau 11 : événements indésirables d'intérêt spécifique

EI - % (n patientes)	Lapatinib + Létrozole (n=654)	Placebo + Létrozole (n=624)
diarrhée	64% (419)	20% (124)
rash	50% (328)	15% (93)
hépatotoxicité	15% (98)	8% (50)
anomalies des ongles	11% (73)	<1% (6)
diminution de la FEVG	5% (32)	2% (15)
événements pulmonaires	1% (<1)	0

3.3. Conclusion

Une étude randomisée en double aveugle versus placebo a comparé l'efficacité de l'association lapatinib + létrozole au létrozole + placebo dans le traitement de 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique chez 1286 patientes dont 219 avaient une tumeur surexprimant HER2 et pour lesquelles une chimiothérapie n'était pas immédiatement requise.

Dans la sous population HER2+, la survie médiane sans progression a été plus élevée dans le groupe traité par lapatinib/létrozole (35,4 semaines [IC à 95% : 24,1 ; 39,4]) que dans le groupe traité par placebo/létrozole (13 semaines [IC à 95% : 12 ; 23,7]).

Sur l'ensemble des patientes incluses, les effets indésirables (considérés par les investigateurs comme liés au traitement) ont été plus fréquents dans le groupe lapatinib/létrozole que dans le groupe placebo/létrozole (84%des patientes vs 55%). Les

effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée (53% versus 13%), rash (38% versus 9%), nausées (20% versus 11%).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été : diminution de la FEVG (2% versus 1%) et diarrhée (2% versus <1%).

Les événements indésirables spécifiques (considérés comme associés à l'inhibition de ErbB2 ou ErbB1) ont été plus fréquents dans le groupe lapatinib/létrozole : diarrhée (64% vs 20%), rash (50% vs 15%), hépatotoxicité (15% vs 8%), anomalies des ongles (11% versus <1%) diminution de la FEVG (5% versus 2%) et événements pulmonaires (1% versus 0).

4. RAPPEL DU PRECEDENT AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Cet avis du 16 juillet 2008 concernait l'indication :

« Tyverb est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique. »

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

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.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Concernant la nouvelle indication :

« Tyverb est indiqué, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase »

5.1. Service médical rendu

Le cancer du sein engage le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt de santé publique

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer du sein est majeur. Celui concernant la sous-population des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs non préalablement traitées

par trastuzumab et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée est faible.

Disposer de nouveaux moyens thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein métastatique constitue un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'estimer l'impact de TYVERB associé à un inhibiteur de l'aromatase sur la morbi-mortalité et la qualité de vie liée au cancer du sein métastatique par rapport à la prise en charge actuelle.

TYVERB en association à un inhibiteur de l'aromatase ne répond que partiellement au besoin de santé publique identifié.

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

Tyverb est un traitement du cancer sein avec surexpression des récepteurs HER2 en association à un inhibiteur de l'aromatase chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

Il existe des alternatives thérapeutiques (notamment l'association anti-aromatase + trastuzumab)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de l'absence de comparaison avec l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase et en l'absence de données d'efficacité chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab en adjuvant, Tyverb associé à un inhibiteur de l'aromatase n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs, pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée et non préalablement traitées par trastuzumab.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

5.3.1 Stratégie thérapeutique^{3,4,5,6,7}

Les options thérapeutiques du cancer du sein métastatique sont l'hormonothérapie (en particulier les anti-aromatases), la chimiothérapie et d'autres agents comme les anticorps monoclonaux (trastuzumab, bevacizumab) et le lapatinib.

Le choix du traitement du cancer du sein métastatique dépend de facteurs tels que : l'existence et la réponse à des traitements antérieurs, le délai entre le traitement précédent et l'instauration de la première ligne de traitement du cancer métastatique, la présence ou non de récepteurs hormonaux et /ou d'une surexpression de HER2, le nombre le site et la taille des métastases, l'état général de la patiente ménopausée ou non (âge, co-morbidités).

La chimiothérapie est proposée en traitement de première ligne dans les cancers avec récepteurs hormonaux positifs en cas de mauvais pronostic.

Chez les femmes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs les traitements de première ligne sont les anti-aromatases de troisième génération (anastrozole, létrozole,

3 Cardoso F, Senkus-Konefka E *et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2010; 21:15-19

4 NICE clinical guideline 81 : Advanced breast cancer – diagnosis and treatment - 2009

5 NNCC clinical practice guidelines in oncology – Breast cancer - 2010

6 Recommandations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

7 Recommandations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2009- Cancers du sein: métastatique : conduite à tenir face à la tumeur mammaire primitive dans les cancers métastatiques d'emblée

exemestane) si elles n'ont pas été utilisées en traitement adjuvant ou ont été interrompues depuis au moins 1 an ou le tamoxifène.

En cas de surexpression de HER2, l'addition d'un traitement anti HER2, est recommandée.

5.3.2 Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

TYVERB, en association à un inhibiteur de l'aromatase est un traitement du cancer sein métastatique avec surexpression des récepteurs HER2 et des récepteurs hormonaux positifs chez les patientes ménopausées pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

Sa place dans la stratégie thérapeutique reste à préciser en l'absence de comparaison avec l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase et en l'absence de données d'efficacité chez les patientes préalablement traitées par trastuzumab en adjuvant.

5.4. **Population cible**

La population cible de TYVERB dans cette extension d'indication correspond aux femmes ménopausées ayant un cancer du sein métastatique :

- surexprimant HER2 ;
- avec des récepteurs hormonaux positifs ;
- pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée ;
- non traitées en phase adjuvante par un anti-HER2, soit essentiellement les femmes dont le cancer du sein a été diagnostiqué au stade métastatique d'emblée.

D'après l'InVS, le nombre estimé de cas incidents de cancer du sein en 2010 a été de 52 588 dont 42 239 chez des femmes de 50 ans et plus⁸.

Le cancer du sein au stade métastatique d'emblée est diagnostiqué dans 5% à 15%⁹ des cas soit 2 112 à 6 336 patientes de 50 ans et plus atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué au stade métastatique d'emblée.

Le gène HER2 est exprimé dans 20 % à 30 % des cas¹⁰ soit entre 422 et 1 900 patientes.

Parmi les patientes surexprimant HER2, près de 50 %¹¹ expriment des récepteurs hormonaux soit entre 211 et 950 femmes.

Les femmes qui ne relèvent pas d'une chimiothérapie en première ligne métastatique représenteraient moins de la moitié de cet effectif (avis d'expert) soit 100 à 500 patientes.

La population cible de TYVERB dans cette extension d'indication serait donc de 100 à 500 patientes.

5.5. **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 les indications et posologies de l'AMM.

5.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

5.5.2 Taux de remboursement : 100%

8 Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. www.invs.sante.fr

9 Grosclaude P et al. Survival of women with breast cancer in france: variation with age, stage and treatment. Breast Cancer Res Treat. 2001 Nov;70(2):137-43

10 Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ: HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat 52 (1-3): 65-77, 1998

11 Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. 2007