

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TYVERB (lapatinib), inhibiteur de protéines kinases**Progrès thérapeutique modéré de l'association TYVERB + XELODA par rapport à XELODA dans le traitement du cancer du sein**

L'essentiel

- ▶ TYVERB est indiqué, en association à la capécitabine (XELODA), dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2). Les patientes doivent être en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement incluant trastuzumab (HERCEPTIN) en situation métastatique.
- ▶ TYVERB, en association à XELODA, a démontré un progrès thérapeutique modéré en termes de temps médian jusqu'à progression par rapport à une monothérapie par XELODA.
L'amélioration de la survie globale et l'efficacité en prévention des métastases cérébrales n'ont pas été démontrées.

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 première ligne est l'hormonothérapie.

2/ En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de première ligne est la chimiothérapie. Si la présence de récepteurs hormonaux est associée au(x) facteur(s) de mauvais pronostic, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement de première ligne recommandé est HERCEPTIN, en association au paclitaxel ou au docétaxel, indépendamment du statut hormonal. 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 que la chimiothérapie seule.

XELODA est indiqué dans le traitement du cancer du sein surexprimant ou non le récepteur HER2 en deuxième ligne métastatique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Après progression ou rechute secondaire à un traitement par anthracycline, taxane et HERCEPTIN, TYVERB, en association à XELODA, constituerait une nouvelle modalité thérapeutique du cancer du sein avancé ou métastatique avec surexpression HER2. A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée.

Données cliniques

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, surexprimant le récepteur HER2 et pré-traitées pour leur cancer. La maladie des patientes incluses devait avoir progressé ou être en rechute après un traitement par anthracyclines, taxanes et trastuzumab.

Lors de l'analyse intermédiaire, le temps médian jusqu'à progression (critère principal de jugement) 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).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour le taux de réponse globale et la survie globale.

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

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

Une AMM conditionnelle a été attribuée à TYVERB en l'absence de données robustes sur l'efficacité de TYVERB sur l'incidence des métastases cérébrales et de démonstration sur la survie globale.

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TYVERB est important.
- 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 à 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

