

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 décembre 2018

Date d'examen par la Commission : 17 octobre 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 novembre 2018
a fait l'objet d'observations examinées le 12 décembre 2018.*

erlotinib

TARCEVA 25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 369 232 3 2)

TARCEVA 100 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 369 234 6 1)

TARCEVA 150 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 369 235 2 2)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L01XE03 (inhibiteurs de la tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Modification du RCP (libellé d'indication)
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2) Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées. »
ASMR	Sans objet
ISP	TARCEVA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique et de l'absence de données spécifiques de TARCEVA dans le CBNPC en cas de tumeur EGFR non muté, notamment en 3^{ème} ligne de traitement et plus, après échec des immunothérapies et de la chimiothérapie, TARCEVA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2005 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 Rectificatif du 24/01/2007 : extension d'indication dans cancer du pancréas Rectificatif du 27/04/2010 : extension d'indication dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC Rectificatif du 06/06/2012 : extension d'indication en 1^{ère} ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR Rectificatif du 11/12/2017 : Modification du libellé d'indication dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie (objet du présent avis).										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.										
Classification ATC	<table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XE</td><td>Inhibiteurs de la tyrosine kinase</td></tr><tr><td>L01XE03</td><td>Erlotinib</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XE	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	L01XE03	Erlotinib
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Agents antinéoplasiques										
L01X	Autres agents antinéoplasiques										
L01XE	Inhibiteurs de la tyrosine kinase										
L01XE03	Erlotinib										

02 CONTEXTE

Le présent dossier concerne la demande d'inscription des spécialités TARCEVA (erlotinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités et divers services publics dans son indication modifiée : « traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie » par ajout de la mention suivante : « Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées ».

Ce libellé d'indication de TARCEVA dans le CBNPC en échec d'au moins une ligne de chimiothérapie a été actualisé le 11 décembre 2017 par l'EMA, pour intégrer les nouvelles connaissances acquises sur les mutations activatrices de l'EGFR.

Pour rappel, la Commission avait conclu dans son avis du 15 mars 2006, à un SMR important par TARCEVA dans l'indication initiale : « traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie », sans aucune précision sur le statut mutationnel de l'EGFR (mutés/non mutés) puisque seule l'importance de l'expression immuno-histochimique de l'EGFR était alors connue. Sa place dans la stratégie en situation de seconde ligne restait alors « à préciser » et TARCEVA prenait « sa place en troisième ligne, situation dans laquelle l'efficacité de la chimiothérapie n'a pas été établie ». Depuis, chez les patients non mutés EGFR, les immunothérapies (1^{ère} AMM en 2015) sont devenues les options à privilégier en 1^{ère} ligne (selon le niveau d'expression PD-L1) ou après échec d'une chimiothérapie (deuxième ligne ou plus selon les traitements antérieurs).

A noter que le libellé d'indication de TARCEVA chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR (avis du 06 juin 2012) n'a pas été modifié et ne fait donc pas l'objet de cette demande.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 également indiqué dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.

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 (déterminée par IHC) était négative (voir rubrique 5.1).

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 rubriques 4.2 et 5.1).

Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée. »

04 POSOLOGIE

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

Patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

La recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement de première ligne ou de switch maintenance 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. »

En France, le cancer du poumon constitue le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de décès chez l'homme entre 45 et 64 ans et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France (39 500 nouveaux cas de cancer broncho-pulmonaire ont été diagnostiqués en France en 2012¹).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon. Au sein des CBNPC, on distingue deux grands types histologiques :

- les cancers épidermoïdes (comptant pour 15 à 25% des cas) et
- les cancers non épidermoïdes (environ 75 à 85% des cas, incluant entre autres : les adénocarcinomes et les carcinomes à grandes cellules).

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge du CBNPC repose sur un traitement systémique.

La stratégie thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules métastatique² doit être définie dans le cadre d'une réunion de concertation multidisciplinaire, en fonction de la présence d'anomalies moléculaires (en particulier, mutation EGFR, translocation ALK), de l'expression tumorale du PD-L1, de l'histologie de la tumeur (épidermoïde ou non épidermoïde), de l'âge, de l'indice de performance ECOG, des comorbidités et des préférences du patients.

Avant l'arrivée des anti-PD1, la stratégie thérapeutique de deuxième ligne de traitement du CBNPC (après échec d'une chimiothérapie) était comme suit : en l'absence de mutation activatrice de l'EGFR et de réarrangement ALK, chez les patients éligibles, il était recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant notamment : docetaxel ou pemetrexed (uniquement pour les cancers bronchiques non épidermoïdes).

Aujourd'hui, le traitement du CBNPC en seconde ligne métastatique, en l'absence d'altération génétique, repose sur l'administration d'un anti-PD1/anti-PDL1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisée en première ligne métastatique en cas de PD-L1 $\geq 50\%$:

- nivolumab
- pembrolizumab uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq 1\%$ ou
- atezolizumab

En dépit de ces traitements, la médiane de survie globale observée dans les études pivots est d'environ un an^{3,4,5,6}. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert en 2^{ème} ligne de traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique.

En situation d'échec aux immunothérapies et à la chimiothérapie de deuxième ligne de traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, le besoin médical est non couvert.

¹INCa. Incidence et mortalité des cancers en France métropolitaine en 2012

² INCa. Cancer bronchique non à petites cellules/Référentiel national de RCP, 2015

³ Herbst R.S, Baas P, Kim D.W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. Lancet. 2015;387:1540-50

⁴ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015;373:123-35

⁵ Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-Small-Cell 5 Lung Cancer. N Engl J Med 2015 ;373:1627-39

⁶ Rittmeyer A., Barlesi F. Waterkamp D. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet 2017, 389 : 255-265

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, lorsqu'une chimiothérapie ou une immunothérapie ne sont pas des options appropriées, il n'existe pas de médicament disposant d'une AMM.

06.2 Compareurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement (chimiothérapies ou immunothérapies) ne sont pas considérées appropriées. Il n'existe donc pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif)	Avis du 15 mars 2006 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités
Indication	TARCEVA est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du 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.
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité est important . 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.
ASMR	TARCEVA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en 3^{ème} ligne de traitement du CBNPC 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 (docetaxel, pemetrexed) dans le traitement du CBNPC, TARCEVA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) en deuxième ligne de traitement .

Date de l'avis (motif)	Avis du 22 juin 2011 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication
Indication	TARCEVA est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.
SMR	Le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Avis défavorable 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.

ASMR	Sans objet.
Date de l'avis (motif)	Avis du 06 juin 2012 Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication
Indication	TARCEVA est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.
SMR	Le service médical rendu par TARCEVA dans cette indication est important .
ASMR	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.
Date de l'avis (motif)	Avis du 1^{er} juillet 2015 Renouvellement de l'inscription Sécurité Sociale.
Indication	TARCEVA est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR. TARCEVA est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du 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 de l'EGFR de la tumeur était négative
SMR	Le service médical rendu par TARCEVA reste important dans ses indications relatives au cancer bronchique. La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans ses indications relatives au cancer bronchique.
ASMR	Sans objet.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	Date	Indication
Australie	13 janvier 2006	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie
	22 août 2006	Traitement du cancer du pancréas métastatique, en association à la gemcitabine
	29 juin 2012	En première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR
	16 décembre 2015	Traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et n'ayant pas progressé après une première ligne de chimiothérapie

Canada	07 juillet 2005	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, pour les patients dont le statut EGFR est positif ou inconnu
	20 juillet 2012	En première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR
	14 mars 2011	Traitement de maintenance, en monothérapie, des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine
Etats-Unis	02 novembre 2005	Traitement du cancer du pancréas métastatique, en association à la gemcitabine
	18 octobre 2016	Traitement des patients atteints d'un CBNPC dont les tumeurs présentent une <u>délétion de l'exon 19 ou une mutation ponctuelle de l'exon 21 (L858R)</u> de l'EGFR détectées par un test approuvé par la FDA recevant une première ligne de traitement, le traitement de maintenance ou recevant une deuxième ligne de traitement ou plus après progression après au moins une ligne de chimiothérapie antérieure.
Union Européenne	19 septembre 2005	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie
	24 janvier 2007	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 rubriques 4.2 et 5.1). Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.
	27 avril 2010	Traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutations activatrices de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie
	06 juin 2012	1ère ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR
	11 décembre 2017	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. <u>Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.</u>
Japon	19 octobre 2007	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie
	01 juillet 2011	Traitement du cancer du pancréas ne se prêtant pas à une résection curative
	14 juin 2013	En première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant une mutation activatrice de l'EGFR

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données visant à documenter l'efficacité de TARCEVA chez les patients non mutés EGFR et lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées, ont été réalisées dans des populations sans mutations de l'EGFR mais sans détails sur leur éligibilité ou échec aux traitements considérés comme appropriés. Il s'agit de :

- Une analyse rétrospective post-hoc de l'étude pivot de phase III BR.21⁷, comparative versus placebo après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie, dans la sous-population de patients non mutés EGFR ;
- Des données bibliographiques issues de 5 études cliniques⁸⁹¹⁰¹¹¹² réalisées entre 2012 et 2014. Les résultats de ces études ont été repris dans 2 méta-analyses¹³¹⁴ ;
- Une méta-analyse en réseau comparant indirectement l'efficacité du TARCEVA aux chimiothérapies et aux immunothérapies¹⁵ ;
- Trois études observationnelles rétrospectives françaises¹⁶.

Aucune de ces études n'a donc porté spécifiquement sur des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules avec une tumeur non mutée EGFR non éligibles ou en échec à une immunothérapie et à une chimiothérapie de 2^{ème} ligne et plus. Les résultats de ces études ne portent donc pas sur la population de l'AMM et sont présentés uniquement à titre informatif.

09.1 Efficacité

9.1.1 Analyse post-hoc de l'étude BR.21⁷

L'étude BR.21 avait fait l'objet d'une précédente évaluation du TARCEVA dans son indication initiale de : « traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie » (avis du 15 mars 2006). Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase III, randomisée (2 :1) en double aveugle comparant TARCEVA versus placebo chez 731 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie (Population ITT : 488 patients sous TARCEVA versus 243 sous placebo). TARCEVA a amélioré la médiane de survie (critère de jugement principal) de 2 mois en

⁷ Shepherd FA et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer N Engl J Med 2005;353: 123-32.

⁸ Garassino M. C et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14:981-8

⁹ Ciuleanu T et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13: 300-8.

¹⁰ Karampeazis A., et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer. 2013;119: 2754-64.

¹¹ Gregorc V., et al. Predictive value of a proteomic signature in patients with non small-cell lung cancer treated with second-line erlotinib or chemotherapy (PROSE): a biomarker-stratified, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:713-21.

¹² Kawaguchi, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol. 2014;32:1902-8

¹³ Zhao N., et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Lung Cancer. 2014;85:66-73.

¹⁴ Zhang W. Q., et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer patients with/without EGFR-mutation: evidence based on recent phase III randomized trials. Med Sci Monit. 2014;20:2666-76.

¹⁵ Crequit P., et al. Comparative efficacy and safety of second-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with wild-type or unknown status for epidermal growth factor receptor: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2017;15:193.

¹⁶ Monnet, I., et al. Real-life effectiveness of erlotinib as second-line treatment of stage IIIB/IV squamous non-small cell lung cancer: Results of the PEPiTA observational study. Lung Cancer. 2016;98:84-90.

comparaison au placebo (6,7 mois sous TARCEVA versus 4,7 mois sous placebo ; HR IC_{95%} = 0,7 [0,58 ; 0,85]). La médiane de survie sans progression a été de 9,7 semaines sous TARCEVA versus 8 semaines sous placebo.

Compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse post-hoc de cette étude chez les patients non mutés EGFR, aucune conclusion ne peut être retenue et les résultats sont donnés uniquement à titre documentaire. Pour information, le statut mutationnel de l'EGFR des échantillons de tumeurs a pu être rétrospectivement déterminé chez 204/731 patients, soit 27,9% de l'effectif à l'inclusion. Au total, et après exclusion des patients avec mutations (exon 19 et 21 ou variants indéterminés), 150 patients non mutés EGFR ont été inclus (n=102/488, soit 20% de l'effectif du groupe erlotinib et n=48/243, et 19,8% du groupe placebo). L'analyse du sous-groupe de patients non mutés EGFR a suggéré une médiane de survie globale de 8,0 mois dans le groupe TARCEVA versus 3,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 4,6 mois et une survie sans progression de 2,1 mois dans le groupe TARCEVA versus 1,8 mois dans le groupe placebo.

9.1.2 Données cliniques bibliographiques déposées par le laboratoire

Etude TAILOR⁸

Il s'agit d'une étude randomisée ouverte, multicentrique réalisée dans 52 centres italiens dont l'objectif principal initial était d'évaluer la différence d'effet du docetaxel et de l'erlotinib en termes de survie globale en fonction de la présence de biomarqueurs (amplification et niveau d'expression d'EGFR, mutation KRAS). Cet objectif a été modifié au regard des résultats de l'analyse intermédiaire suggérant l'absence d'effet selon ces biomarqueurs. La taille de l'échantillon a été recalculée à l'issue de cette analyse intermédiaire, sans ajustement du risque α pour l'analyse intermédiaire. Le critère de jugement principal modifié de cette étude était la survie globale chez les patients non mutés EGFR. Parmi les 702 patients éligibles atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV après échec d'une ligne de chimiothérapie à base de sel de platine, 219 étaient non mutés EGFR et inclus (n= 110 pour le groupe docetaxel et n=109 pour le groupe erlotinib). Cette étude a suggéré une survie globale dans la population ITT de 8,2 mois (IC95% [5,8 ; 10,9]) chez les patients sous docetaxel versus 5,4 mois (IC95% [4,5 ; 6,8]) chez les patients sous erlotinib avec un HR non ajusté IC 95% de 0,78 [0,51 ; 1,05] et après ajustement sur le sexe l'indice de performance ECOG, l'histologie du CBNPC, le statut tabagique, la meilleure réponse en 1ère ligne de traitement et le statut mutationnel de KRAS de 0,73 [0,53 ; 1,00].

Etudes TITAN⁹, HORG¹⁰, PROSE¹¹, DELTA¹²

Le laboratoire a fourni 4 autres études cliniques dont les résultats dans les sous-groupes de patients non mutés EGFR sont présentés à titre indicatif dans le tableau 1 compte tenu de leurs nombreuses limites :

- études en ouvert
- résultats issus d'analyses en sous-groupe
- multiplicité des analyses sans ajustement du risque alpha
- faibles effectifs (55-109)

Méta-analyses^{13,14,15}

Le laboratoire a également fourni trois méta-analyses dont :

- Deux méta-analyses^{13,14} d'études cliniques randomisées prospectives comparant l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, gefitinib et afatinib) versus chimiothérapie chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique non mutés EGFR après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Ces deux méta-analyses incluaient les données des 5 études précédemment décrites et non retenues en raison de leurs limites méthodologiques. Elles ont toutefois suggéré une supériorité de la chimiothérapie sur TARCEVA en termes de survie sans progression (méta-analyse de Zhang et al. HR IC 95% = 1,40 [1,17 ; 1,66]) et de Zhao et al. HR IC 95% = 1,37 [1,16 ; 1,63]) et une absence de différence sur la survie globale

(méta-analyse de Zhang et al. HR IC 95% = 0,92 [0,71 ; 1,18]) et de Zhao et al. HR IC 95% = 1,02 [0,83 ; 1,26]).

- Une méta-analyse en réseau d'études cliniques ayant évalué l'efficacité des différents traitements du CBNPC (chimiothérapie, inhibiteurs de tyrosine kinase, immunothérapie) chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique non mutés ou dont le statut est inconnu après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. A noter que pour cette étude 93/102 (91%) des essais ont concerné des patients dont le statut mutationnel EGFR était inconnu et seulement 6 /102 (5,9%) des essais ont concerné des patients non mutés EGFR, les résultats de cette méta-analyse ne sont donc pas présentés.

9.1.3 Etudes observationnelles

Etude PEPITA¹⁶

Il s'agit d'une étude de cohorte française prospective mono-bras ayant inclus 152 patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV de type histologique à prédominance épidermoïde ayant progressé après une ligne de chimiothérapie. Compte-tenu de la part importante de patients dont le statut mutationnel de l'EGFR est inconnu (n=109, 74,6%), les résultats ne sont donc pas présentés.

Etude de cohorte ESCAP-2011-CPHG

Il s'agit d'une étude réalisée sur une cohorte française ayant pour objectif la comparaison du traitement par erlotinib aux soins de support en termes de survie globale. La cohorte a recensé 3943 patients suivis pendant 2 ans après la date de leur diagnostic de cancer du poumon. Au sein de cette cohorte le statut mutationnel de l'EGFR était inconnu pour plus de la moitié des patients exclus alors de l'analyse (n=1 996, 50,6%). L'analyse réalisée spécifiquement sur les patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV sans mutations EGFR a concerné finalement 274/1996, soit 14% des patients de la cohorte. La survie globale médiane a été de 4,2 mois (IC95% [3,5 ; 5,4]) dans le groupe erlotinib, après au moins une ligne de chimiothérapie, chez les patients ne présentant pas de mutations de l'EGFR. Celle des patients ayant reçu des soins de supports a été de 1,3 mois (IC95% [1,0 ; 1,8]). A noter que les soins de support ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents dans le CBNPC de stade IIIb ou IV sans mutations EGFR après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Etude de cohorte Biomarqueurs-France

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans un sous-groupe de 1278 patients sans mutation EGFR d'une cohorte française multicentrique de 17 825 patients atteints d'un CBNPC suivis pendant un an. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie-réelle la survie globale des patients traités par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR après une ligne de chimiothérapie.

Au total, 410 patients avaient reçu un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (erlotinib par défaut¹⁷) versus 868 une chimiothérapie (pemetrexed : 284 et docetaxel : 584) après une première ligne de chimiothérapie. Environ deux tiers des patients était des hommes (67,8%), d'âge médian de 61,7 ans, à un stade avancé (IV ou rechute) de la maladie (>80%), avec un bon état général (score de performance ECOG ≤1 chez 75% des patients). La survie médiane a été de 5,1 mois (IC95% [4,4 ; 6,4]) chez les patients traités par ITK anti EGFR et de 8,0 mois (IC95% [7,3 ; 8,9]) chez les patients traités par chimiothérapie. La survie sans progression médiane a été de 2,8 mois (IC95% [2,6 ; 3,2]) chez les patients traités par ITK anti EGFR et de 4,2 mois (IC95% [3,8 ; 4,6]) chez les patients traités par chimiothérapie.

¹⁷ Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR considéré dans cette étude par défaut comme l'erlotinib car le seul disposant d'une AMM. L'utilisation d'autres ITK en hors-AMM n'est pas exclue pour autant.

Tableau 1 : Synthèse des études cliniques présentées par le laboratoire

Etudes	Type d'étude	Population étudiée	Patients non mutés EGFR	Comparateurs et effectifs des patients non mutés EGFR	Résultats chez les <u>non mutés EGFR</u>	Principales réserves méthodologiques
TITAN 2012	Etude prospective, randomisée, multicentrique et en ouvert Etude internationale (77 centres dans 24 pays)	Patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV après échec d'une ligne de chimiothérapie à base de sel de platine Indice de performance ECOG 0-2 Au cours de l'étude : exclusion des patients atteints d'un CBNPC épidermoïde.	Analyse en sous-groupe (149/424)	Erlotinib, n= 75 versus Chimiothérapie n=74 (Docetaxel ou pemetrexed)	<u>Survie Globale :</u> Non donnée pour chaque groupe de traitement HR : 0,85 IC _{95%} [0,59 ;1,22] <u>Survie sans progression :</u> Non donnée pour chaque groupe de traitement HR :1,25 IC _{95%} [0,88 ; 1,78]	- Arrêt prématuré de l'étude en raison d'un faible taux de recrutement avec perte de la puissance statistique - Multiplicité des analyses sans ajustement du risque α
HORG 2013	Etude prospective, randomisée, multicentrique et en ouvert Etude grecque	Patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV après échec d'1 ou 2 lignes de chimiothérapie à base de sel de platine Indice de performance ECOG 0-2	Analyse en sous-groupe (112/332)	Erlotinib, n= 55 Versus Pemetrexed, n= 57	<u>Temps moyen jusqu'à progression:</u> Erlotinib : 2,9 mois (IC _{95%} [1,7 ; 4,2]) Pemetrexed : Non donné HR : 0,92 IC _{95%} [0,61 ; 1,38] <u>Survie globale :</u> Erlotinib : 9,7 mois (IC _{95%} [6,4 ; 12,9]) Pemetrexed : Non donné HR : 1,19 IC _{95%} [0,77 ; 1,84]	- Multiplicité des analyses sans ajustement du risque α - Résultats non indiqués pour le groupe sous pemetrexed
PROSE 2014	Etude prospective, randomisée, multicentrique et en ouvert Etude italienne (14 centres)	Patients atteints d'un CBNPC de stade IIIb ou IV après échec d'une ligne de chimiothérapie à base de sel de platine Indice de performance ECOG 0-2	Analyse en sous-groupe (163/263)	Erlotinib, n= 79 versus Chimiothérapie n=84 (Docetaxel ou pemetrexed)	<u>Survie globale</u> Erlotinib : 9,3 mois IC _{95%} [6,3 ; 11,6]) Chimiothérapie : 9,0 mois (IC _{95%} [6,2 ; 10,9]) <u>Survie sans progression :</u> Erlotinib : 2,2 mois (IC _{95%} [1,9 ; 2,5]) Chimiothérapie : 4,3 mois IC _{95%} [2,3 ; 5,3])	- Multiplicité des analyses sans ajustement du risque α
DELTA 2014	Etude prospective, randomisée, multicentrique et en ouvert Etude japonaise (41 centres)	Après échec d'une ou 2 lignes de chimiothérapie	Analyse en sous-groupe (199/301)	Erlotinib, n= 109 versus Docetaxel, n=90	<u>Survie globale :</u> Erlotinib : 9,0 mois (IC _{95%} [7,8 ; 14,5]) Docetaxel : 10,1 mois (IC _{95%} [7,3 ; 12,4]) <u>Survie sans progression médiane :</u> Erlotinib : 1,3 mois (IC _{95%} [1,1 ; 2,0]) Docetaxel : 2,9 mois (IC _{95%} [2,1 ; 3,3])	- Multiplicité des analyses sans ajustement du risque α - Population japonaise avec transposabilité des résultats difficiles

09.2 Données de qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie spécifique aux patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins une ligne de traitement par chimiothérapie et sans mutations activatrices de l'EGFR ne sont disponibles pour TARCEVA.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

Les données de tolérance spécifiques au sous-groupe de patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie et sans mutations activatrices de l'EGFR ne sont pas disponibles. Néanmoins il n'est pas attendu de différence du profil de tolérance dans cette sous-population¹⁸.

9.3.1 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR couvre la période du 16 novembre 2016 au 17 novembre 2017. Aucun nouveau signal n'a été détecté.

9.3.2 Données issues du RCP

« Cancer bronchique non à petites cellules (Tarceva en monothérapie)

Dans une étude randomisée en double aveugle (BR.21 : Tarceva en deuxième ligne de traitement), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75%) et des diarrhées (54%). La plupart ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 sont survenues chez respectivement 9% et 6% des patients traités par Tarceva et ont conduit à des sorties d'étude chez 1% des patients. Une réduction de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 6% et 1% des patients. Dans l'étude BR.21, le délai moyen de survenue des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui des diarrhées de 12 jours.

De manière générale, l'éruption cutanée se manifeste comme un érythème léger à modéré et une éruption papulopustuleuse, qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des zones photo-exposées. Pour les patients qui s'exposent au soleil, des vêtements protecteurs, et l'usage d'écran solaire (par exemple filtre minéral) peuvent être recommandés.

[...]

11 Dans deux autres études de phase III randomisées en double aveugle contrôlées versus placebo B018192 (SATURN) et B025460 (IUNO), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. Ces études réalisées chez un total de 1532 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'ont pas montré de nouveaux signaux de sécurité.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans les études B018192 et B025460 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (voir Tableau 2). Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée dans chacune de ces études. Dans l'étude B018192, Tarceva a été arrêté en raison d'éruptions cutanées et de diarrhées chez 1% et < 1% des patients respectivement alors que dans l'étude B025460, aucune sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées n'est survenue. Une modification (arrêts ou réductions) de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 8,3% et 3% des patients dans l'étude B018192 et chez respectivement 5,6% et 2,8% des patients, dans l'étude B025460. »

¹⁸ Rapport d'évaluation TARCEVA, procédure EMEA/H/C/000618/II/0051 du 9/11/2017

Risques importants identifiés	- Toxicité cutanée - Maladie pulmonaire interstitielle (ILD) - Atteinte hépatique - Perte de liquide gastro-intestinal - Perforation gastro-intestinale - Toxicité oculaire - Interactions avec des inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP 3A4 - Interactions avec les médicaments modifiant le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal - Interaction chez les patients fumeurs (inducteurs du CYP1A2)
Risques importants potentiels	Aucun
Information manquante	- Tolérance en pédiatrie - Utilisation pendant la grossesse/allaitement - Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère

09.4 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet

09.5 Résumé & discussion

En 2005, TARCEVA avait obtenu une AMM 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 », sans aucune précision sur le statut mutationnel de l'EGFR.

Suite aux connaissances acquises sur les mutations activatrices de l'EGFR et pour intégrer les incertitudes sur l'efficacité du TARCEVA chez les patients non mutés EGFR, son libellé d'indication a été précisé par l'EMA en 2017 par ajout de la mention suivante : « Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées ». Ce libellé prend aussi en compte l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec l'arrivée des immunothérapies en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du CBNPC non muté EGFR. TARCEVA est selon l'AMM actualisée, désormais réservé aux patients non éligibles ou en échec à une chimiothérapie et à une immunothérapie.

Les données visant à documenter l'efficacité de TARCEVA chez les patients non mutés EGFR et lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées, ont été réalisées dans des populations sans mutations de l'EGFR mais sans détails sur leur éligibilité ou échec aux traitements considérés comme appropriés. Il s'agit de :

- Une analyse rétrospective post-hoc de l'étude pivot de phase III BR.2⁷, comparative versus placebo après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie, dans la sous-population de patients non mutés EGFR;
- Des données bibliographiques issues de 5 études cliniques⁸⁹¹⁰¹¹¹² réalisées entre 2012 et 2014. Les résultats de ces études ont été repris dans 2 méta-analyses¹³¹⁴ ;
- Une méta-analyse¹⁵ en réseau comparant indirectement l'efficacité du TARCEVA aux chimiothérapies et aux immunothérapies;
- Trois études observationnelles rétrospectives françaises¹⁶.

Les réserves méthodologiques importantes de ces études rendent difficiles l'appréciation de la quantité d'effet du TARCEVA dans le nouveau libellé de l'AMM et tout particulièrement car aucune d'entre elles n'a porté spécifiquement chez des patients non mutés EGFR et non éligibles ou en échec à une immunothérapie et à une chimiothérapie de 2^{ème} ligne et plus, stratégies thérapeutiques de référence à ce jour.

Par ailleurs le rapport européen d'évaluation EPAR¹⁸ conclut comme suit (p7/84) :

« En conclusion, les préoccupations sur l'interprétation des preuves cliniques sur l'utilisation de l'erlotinib dans le CBNPC avec tumeur EGFR non muté actuellement présentées (par exemple, taille d'échantillon limitée, analyses post-hoc, hétérogénéité des données, différents tests de mutation) persistent et, par conséquent, l'efficacité clinique de l'erlotinib en deuxième et troisième lignes reste incertaine. »

Compte tenu des données d'efficacité très limitées du TARCEVA chez les patients non mutés EGFR, de l'absence de données d'efficacité ou de tolérance chez les patients non éligibles ou en échec aux immunothérapies et à la chimiothérapie de deuxième ligne, seule situation dans laquelle TARCEVA serait susceptible d'être utilisé chez les patients non mutés EGFR (indication de l'AMM), il n'est pas attendu d'impact de TARCEVA sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant reçu au moins une ligne de traitement par chimiothérapie et non mutés EGFR. En conséquence, TARCEVA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

09.6 Programme d'études

Aucune étude n'est programmée ou en cours chez les patients atteints du CBNPC non mutés EGFR.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique du CBNPC au stade avancé, en cas de progression pendant ou après une ligne de chimiothérapie dépend notamment de l'histologie, des altérations génétiques spécifiques (telles qu'une mutation activatrice de l'EGFR et un réarrangement ALK) et de la présence de métastases symptomatiques ou non.

Chez des patients atteints du CBNPC sans mutation activatrice de l'EGFR, quel que soit le sous-type histologique (épidermoïde ou non épidermoïde), ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie initiale et en bon état général (ECOG 0-2), les recommandations NCCN¹⁹ privilégient l'utilisation des immunothérapies (catégorie 1), en traitement ultérieur (en deuxième ligne ou plus selon les traitements antérieurs) :

- o pembrolizumab (uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq 1\%$)
- o nivolumab ou atezolizumab

lorsque pembrolizumab n'a pas été reçu précédemment en première ligne métastatique (en cas de PD-L1 $\geq 50\%$).

Chez les patients en mauvais état général (ECOG 3-4), les soins de support sont à privilégier.

Schématiquement, les principales options de traitements sont représentées dans le tableau ci-dessous selon l'éligibilité des patients.

¹⁹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2018 - 27 juin 2018

Tableau 2 : principaux traitements disponibles dans le CBNPC localement avancé ou métastatique

	Absence d'altération moléculaire Histologie épidermoïde ou non épidermoïde Expression PD-L1 : ≥ 50% < 50%		Présence d'altérations moléculaires EGFR mutés ALK +	
1 ^{ère} L	pembrolizumab	chimiothérapie à base de platine	Anti-EGFR (ITK) : (gefitinib/erlotinib/afatinib)	Anti-ALK (ITK) : (crizotinib/ceritinib/alectinib)
PROGRESSION				
2 ^{ème} L	chimiothérapie	Immunothérapie : - nivolumab - pembrolizumab si PD-L1 > 1% - atezolizumab ou chimiothérapie (ex : docetaxel ou pemetrexed si non épidermoïde)	chimiothérapie à base de platine ou osimertinib si mutation T790M	Anti-ALK (ITK) : - poursuite ITK de 1 ^{ère} L ou - nouvel ITK
PROGRESSION				
3 ^{ème} L	chimiothérapie ou soins de support	chimiothérapie ou soins de support	Immunothérapie* : - nivolumab - pembrolizumab si PD-L1 > 1% - atezolizumab ou chimiothérapie (ex : docetaxel ou pemetrexed si non épidermoïde)	chimiothérapie à base de platine

* : Une étude comparative réalisée spécifiquement chez des patients ayant une tumeur EGFR mutée n'est pas disponible à cette ligne de traitement.

Place de TARCEVA dans la stratégie thérapeutique du CBNPC sans mutation activatrice de l'EGFR :

Compte tenu de l'évolution de la stratégie thérapeutique et de l'absence de données spécifiques de TARCEVA dans le CBNPC en cas de tumeur EGFR non muté, notamment en 3^{ème} ligne de traitement et plus, après échec des immunothérapies et de la chimiothérapie, TARCEVA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du CBNPC avancé à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu de l'absence de données d'efficacité ou de tolérance obtenues chez des patients ayant un CBNPC non muté EGFR non éligibles ou en échec aux immunothérapies et à la chimiothérapie de deuxième ligne et plus.

► Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses chez les patients atteints de CBNPC sans mutation activatrice de l'EGFR, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées comme appropriées.

► TARCEVA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du CBNPC sans mutation activatrice de l'EGFR, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées comme appropriées.

► Intérêt de santé publique:

Compte tenu de :

- la gravité du CBNPC, en particulier au stade localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure à base platine,
- de l'incidence de la maladie,
- du besoin médical non couvert lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées dans le CBNPC non muté EGFR,

de l'absence de réponse de TARCEVA au besoin non couvert identifié faute de données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie obtenues dans ces situations TARCEVA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TARCEVA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication «Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées. »

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

011.3 Population cible

Sans objet

La Commission donne un avis défavorable 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 : «traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées. »