

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**TARCEVA** (erlotinib), inhibiteur de la tyrosine kinase**Avis défavorable au remboursement
dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules
en raison d'un intérêt clinique mal établi****L'essentiel**

- ▶ 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 ayant une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.
- ▶ Compte tenu des données cliniques disponibles, il n'est pas possible d'évaluer la quantité d'effet de TARCEVA et sa place dans la stratégie thérapeutique dans cette indication.

Indications préexistantes

- TARCEVA était déjà indiqué dans :
 - dans les formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie ;
 - dans le cancer du pancréas métastatique, en association à la gemcitabine.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'erlotinib (150 mg/j par voie orale) au placebo en traitement de maintenance jusqu'à progression de la maladie chez 889 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) ayant reçu antérieurement 4 cycles de chimiothérapie à base sels de platine, suivis d'une réponse tumorale complète ou partielle, ou d'une maladie stable sans intolérance « inacceptable ».

- Le gain est marginal en termes de survie sans progression (12,3 semaines avec erlotinib *versus* 11,1 semaines avec placebo, soit un gain absolu de 1,2 semaine) et en termes de survie globale (12 mois avec erlotinib *versus* 11 mois avec placebo, soit un gain absolu de 1 mois), sans différence de qualité de vie entre les groupes.
Les données d'efficacité chez les 487 patients ayant une maladie stable (sous-groupe défini *a posteriori* retenu par l'AMM) suggèrent les résultats suivants :
 - une médiane de survie sans progression en faveur de l'erlotinib (12,1 semaines *versus* 11,3 semaines, soit une différence absolue de 1,2 semaine) ;
 - une médiane de survie globale en faveur de l'erlotinib (11,9 mois *versus* 9,6 mois, soit une différence absolue de 2,3 mois) ;
 - une qualité de vie non différente entre erlotinib et placebo.
- Des effets indésirables sévères de grade ≥ 3 , notamment diarrhée et éruptions cutanées, ont été observés chez 24,7 % des patients du groupe erlotinib *versus* 12,1 % des patients du groupe placebo.

- La Commission de la transparence souligne les points suivants :
 - dans le CBNPC au stade avancé, il est nécessaire, avant d'envisager un traitement de première ligne, de sélectionner les patients en fonction du type histologique et du statut de la mutation EGFR en cas de tumeur non épidermoïde. Or, les patients inclus dans cette étude étaient hétérogènes : tumeur épidermoïde (40 %), adénocarcinome (40 %), histologie inconnue (18 %) ;
 - les inhibiteurs de tyrosine kinase, notamment l'erlotinib, ne peuvent être envisagés que lorsqu'il existe une mutation de l'EGFR. Or, dans cette étude, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR, n'ont représenté que 5,5 % (49/889) des patients inclus ;
 - les données d'efficacité du sous-groupe des patients ayant une maladie stable (population retenue par l'AMM) sont issues d'une analyse exploratoire réalisée *post-hoc*.
- Ceci ne permet donc pas d'identifier les patients inclus dans cette étude susceptibles de bénéficier de cette spécialité. Compte tenu des éléments ci-dessus, la Commission considère qu'il n'est pas possible d'évaluer la quantité d'effet de TARCEVA et sa place dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules.

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- En l'état actuel du dossier, le service médical rendu* par TARCEVA est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.
- Avis défavorable 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.

