

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**TARCEVA** (erlotinib), inhibiteur de la tyrosine kinase**Progrès thérapeutique mineur par rapport aux sels de platine en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique et présentant des mutations activatrices de l'EGFR****L'essentiel**

- ▶ TARCEVA a l'AMM en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients dont la tumeur présente des mutations activatrices de l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*, récepteur du facteur de croissance épidermique).
- ▶ Compte tenu d'une amélioration de la survie sans progression par rapport aux sels de platine mais sans impact sur la survie globale, TARCEVA apporte, comme IRESSA, un progrès thérapeutique mineur.

Indications préexistantes

- TARCEVA était déjà indiqué dans :
 - le CBNPC en traitement de maintenance ou après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie ;
 - Le cancer du pancréas.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La chirurgie est le traitement de choix pour le stade précoce du CBNPC. Cependant, ce stade précoce ne représente que 25 à 30% des malades et le diagnostic n'est souvent fait qu'à un stade localement avancé (30%) ou métastatique (40%).
- L'Institut National du Cancer (INCa) recommande que dès la première ligne de traitement, les patients inopérables soient orientés en fonction de la présence ou non de mutations activatrices de l'EGFR dans la tumeur. En l'absence de ces mutations, la chimiothérapie à base d'un sel de platine reste la référence. En présence de mutation, le traitement recommandé est un inhibiteur de tyrosine kinase.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Deux inhibiteurs de tyrosine kinase sont aujourd'hui indiqués en première ligne de traitement chez les patients présentant une tumeur avec des mutations activatrices du gène de l'EGFR : le gefitinib (IRESSA) et l'erlotinib (TARCEVA). En l'absence de données comparatives, 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, mais sans impact démontré sur la survie globale.

Données cliniques

Une étude ouverte randomisée a comparé l'erlotinib à une chimiothérapie à base de sels de platine chez 154 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) non pré-traités et dont la tumeur présentait une mutation de l'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, analyse au décours de laquelle l'essai a été arrêté.

- La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été supérieure dans le groupe erlotinib par rapport au groupe chimiothérapie : 9,4 mois *versus* 5,2 mois, soit un gain absolu de 4,2 mois (HR = 0,42 ; IC 95 % [0,27-0,64], p < 0,0001). Ces résultats sont vraisemblablement surestimés, compte tenu de l'arrêt prématuré de l'essai. La médiane de survie globale n'a pas différé entre l'erlotinib et la chimiothérapie (22,9 mois *versus* 18,8 mois ; HR = 0,80 ; IC 95 % [0,47 – 1,37]). Le pourcentage de patients du groupe erlotinib ayant reçu d'autres lignes de traitement a été inférieur à celui du groupe chimiothérapie (36 % *versus* 67 %). Le pourcentage de réponse tumorale a été supérieur avec l'erlotinib à celui avec la chimiothérapie (54,5 % *versus* 10,5 %). Environ la moitié des réponses tumorales dans le groupe erlotinib étaient des réponses partielles. Le recueil des données été faible et ne permet pas d'évaluer la qualité de vie.
- Les pourcentages d'arrêts de traitement pour événements indésirables (12 % *versus* 14,9 % dans le groupe chimiothérapie) ainsi que ceux d'événements indésirables graves (26,7 % *versus* 25,7 % dans le groupe chimiothérapie) ont été similaires entre les deux groupes. Les effets indésirables fréquents avec l'erlotinib ont été cutanés et gastro-intestinaux (*versus* neutropénie et asthénie avec la chimiothérapie).

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TARCEVA est important.
- 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 (ASMR IV) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.
- 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 ».

