

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

KADCYLA (trastuzumab emtansine), anticorps ciblant le récepteur HER 2 couplé à un cytotoxique

Progrès thérapeutique important dans le cancer du sein HER 2 positif métastatique ou localement avancé non résécable

L'essentiel

- ▶ KADCYLA a l'AMM en monothérapie, chez les adultes atteints d'un cancer du sein HER 2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association. Les patients doivent avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin.
- ▶ Le trastuzumab emtansine se différencie des autres anti-HER 2 par le fait que ce médicament allie spécificité antitumorale en se fixant sur le récepteur HER 2 et activité cytotoxique par l'action du DM1 (dérivé de la maytansine), un inhibiteur de microtubules, au sein des cellules malignes surexprimant le récepteur HER 2.
- ▶ Il a amélioré la médiane de survie sans progression (gain absolu de 3,2 mois), la survie globale (gain absolu de 5,8 mois) et la qualité de vie par rapport à l'association TYVERB (lapatinib) + XELODA (capécitabine).

Stratégie thérapeutique

- Le traitement standard de première ligne du cancer du sein métastatique HER 2+ repose sur l'association d'HERCEPTIN (trastuzumab) à une chimiothérapie contenant un taxane (docétaxel ou paclitaxel) et ce, indépendamment du statut hormonal. L'ajout de PERJETA (pertuzumab) à la bithérapie par trastuzumab et taxane est préférable à la bithérapie seule.
- En cas de progression au cours d'un traitement en première ligne métastatique, il est nécessaire de maintenir une activité anti-HER 2. En deuxième ligne, l'association TYVERB (lapatinib) + XELODA (capécitabine) est le traitement de référence.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Selon les recommandations internationales, KADCYLA est à privilégier en deuxième ligne et au-delà dans le cancer du sein métastatique HER 2+ chez les patientes ayant déjà été exposées au trastuzumab.

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a comparé le trastuzumab emtansine (n = 495) au lapatinib associé à la capécitabine (n = 496) chez des patientes avec un cancer du sein localement avancé non résécable ou métastatique HER 2+ ayant progressé après un traitement par trastuzumab et taxane.
 - Un tiers des patientes avait plus de 3 sites métastatiques et près de 70 % une localisation viscérale. A l'inclusion, une forte majorité (88 %) des patientes étaient en progression malgré un traitement antérieur par trastuzumab en situation métastatique. Moins de 10 % des patientes avaient reçu du pertuzumab en première ligne. Environ 12 % des patientes de chaque groupe qui n'avaient pas reçu de traitement précédent pour leur maladie métastatique correspondent à une population de patientes qui ont progressé au cours d'un traitement adjuvant par trastuzumab et un taxane ou dans les 6 mois suivant sa fin.
 - Comparativement à l'association lapatinib + capécitabine, le trastuzumab emtansine a montré une augmentation statistiquement significative de la médiane de survie sans progression (PFS, évaluée par un comité indépendant) de 3,2 mois (médiane de PFS de 9,6 mois), soit une réduction du risque de progression ou de décès de 35 % (HR = 0,650 ; IC 95 % : [0,55 ; 0,77], p < 0,0001) et un allongement de la médiane de survie globale (OS) de près de 6 mois (médiane d'OS de 30,9 mois), soit une réduction du risque de décès de 32 % (HR = 0,682 ; IC 95 % : [0,55 ; 0,85], p = 0,0006).
 - Le trastuzumab emtansine a montré une augmentation du délai avant la progression des symptômes sur l'échelle de qualité de vie de 2,5 mois (7,1 mois *versus* 4,6 mois) (HR = 0,796 ; IC 95 % : [0,67 ; 0,95] ; p = 0,0121).

- Les principaux événements indésirables de grades ≥ 3 avec trastuzumab emtansine ont été : une thrombocytopénie (13,9 %), une augmentation du taux des ASAT (4,5 %), une augmentation du taux des ALAT (3,1 %).

Dans le groupe contrôle, les événements indésirables de grades ≥ 3 les plus fréquents étaient des diarrhées (20,9 %), un syndrome main-pied (17,6 %), des vomissements (4,5 %), une neutropénie (4,3 %), une hypokaliémie (4,3 %). Un total de 29 (6 %) patientes du groupe lapatinib + capécitabine (respectivement 13 (2,7 %) et 16 (3,3 %) patientes) a arrêté le traitement en raison de la survenue de diarrhées.

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de toxicité cardiaque du trastuzumab emtansine.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par KADCYLA est important dans l'indication de l'AMM.
- KADCYLA, en monothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein HER 2 positif métastatique ou localement avancé non résecable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.
- Avis favorable 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 ».

