

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
2 mars 2016

*trastuzumab*

**HERCEPTIN 150 mg/15 ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 562 103 7 4)

**HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable**

B/ 1 flacon de 6 ml (CIP : 34009 585 576 9 9)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC03 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas,</li> <li>• en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé,</li> <li>• en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique,</li> <li>• en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. »</li> </ul>

SMR	<p><b><u>Traitement de 1ère ligne en association à un taxane</u></b> Important</p> <p><b><u>Traitement de 1ère ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase</u></b> Important</p> <p><b><u>Traitement de 3ème ligne en monothérapie</u></b> Compte tenu du caractère désormais obsolète de cette indication dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique HER2 positif, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN en monothérapie est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.</p>
ASMR	<p><b><u>Traitement de 1ère ligne en association à un taxane</u></b> HERCEPTIN en association à un taxane et au pertuzumab apporte, comme PERJETA, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif non pré-traité.</p> <p><b><u>Traitement de 1ère ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase</u></b> En raison de l'absence de donnée dans les situations où l'hormonothérapie pourrait être utilisée en première intention, la Commission considère que HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif.</p> <p><b><u>Traitement de 3ème ligne en monothérapie</u></b> Sans objet.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28/08/2000 (procédure centralisée) Extension d'indications : <ul style="list-style-type: none"><li>- 10/06/2004 (en association au docétaxel) ;</li><li>- 24/04/2007 (en association à un inhibiteur de l'aromatase).</li></ul> AMM de la forme sous-cutanée : 26/08/2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription hospitalière et prescription par spécialiste (oncologie, oncologie médicale). Surveillance particulière.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonal L01XC03 trastuzumab

## 02 CONTEXTE

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le SMR et l'ASMR de plusieurs spécialités dont les spécialités HERCEPTIN 150 mg/ml et HERCEPTIN 600 mg/5 ml dans le cancer du sein métastatique, objet du présent avis.

La spécialité HERCEPTIN 150 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion (IV) a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 03/05/2001 (Journal Officiel du 16 mai 2001). Cette spécialité a été inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005). La spécialité HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable (SC) a elle été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 25/06/2014 (Journal Officiel du 1<sup>er</sup> juillet 2014) et inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2014 (Journal Officiel du 1er juillet 2014).

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du sein

**Cancer du sein métastatique**

**Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :**

- **en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas ;**

- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
- en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

#### Cancer du sein précoce

Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (cf "Pharmacodynamie") ;
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ;
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine ;
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

#### Cancer gastrique métastatique

Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »

## 04 POSOLOGIE

---

#### « Cancer du sein métastatique

##### *Administration toutes les trois semaines*

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

##### *Administration hebdomadaire*

La dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

##### *Administration en association avec le paclitaxel ou le docétaxel*

Dans les études pivots (H0648g, M77001), le paclitaxel ou le docétaxel a été administré le lendemain de la première dose de Herceptin (pour la dose, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du paclitaxel ou du docétaxel) et immédiatement après les doses suivantes de Herceptin, si la dose précédente de Herceptin a été bien tolérée.

### *Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase*

Dans l'étude pivot (BO16216), Herceptin et l'anastrozole étaient administrés à partir du jour 1. Il n'y avait pas de restriction quant à l'ordre d'administration de Herceptin et de l'anastrozole (pour la dose, voir le RCP de l'anastrozole ou des autres inhibiteurs de l'aromatase). »

## **05** BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Avec une incidence estimée à 48 763 nouveaux cas par an en 2012 le cancer du sein représente la pathologie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,5%) et serait à l'origine de 19% des décès féminins liés à un cancer<sup>1 2</sup>.

La prise en charge de cette maladie au stade métastatique doit avoir pour objectif de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale<sup>3</sup>. Le traitement de première intention repose sur un traitement systémique à base de chimiothérapie (associé ou non à une thérapie ciblée) et/ou d'hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux positifs. Le choix dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2)<sup>3</sup>.

Depuis 2013, le traitement standard de première ligne du cancer du sein métastatique HER2+ est le trastuzumab en association au pertuzumab et un taxane. Cette triple association a démontré un bénéfice significatif versus l'association trastuzumab/taxane en termes de pourcentage de réponse, de temps jusqu'à progression de la maladie et de survie globale.

Si la progression de la maladie est constatée, il est préconisé de maintenir une thérapie ciblée anti-HER2+, le trastuzumab emtansine et le lapatinib sont des options thérapeutiques récemment développées. Malgré ces avancés, la maladie métastatique reste incurable avec une médiane de survie inférieure à 40 mois. Il persiste donc un besoin médical pour des traitements efficaces et bien tolérés<sup>4,5,6,7</sup>.

---

<sup>1</sup> Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

<sup>2</sup> INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

<sup>3</sup> HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

<sup>4</sup> Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014 Oct;23(5):489-502

<sup>5</sup> RPC Nice Saint Paul de Vence. Cancer du sein méta-analyse en première ligne : Mise à jour des traitements en première ligne métastatique. Oncologie 2011 ; 13:758–777

<sup>6</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer 2016, consulté en janvier 2016.

<sup>7</sup> Giordano SH et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2014; 32: 2078-99

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

#### 6.1.1 Traitement de première ligne

Le protocole de référence en première ligne de traitement du cancer du sein HER2+ métastatique est la triple association : pertuzumab/trastuzumab/taxane. D'autres traitements peuvent éventuellement être proposés selon les caractéristiques de la tumeur, toutefois ils sont principalement utilisés en association avec le trastuzumab.

#### 6.1.2 Traitement de troisième ligne

D'après les recommandations en cas de progression de la maladie pendant ou après un traitement de deuxième ligne, une thérapie ciblée anti HER2+ doit être maintenue. Une monothérapie par trastuzumab emtansine (KADCYLA) est préconisée chez les patientes qui ne l'auraient pas reçue en 2<sup>ème</sup> ligne ; sinon les associations suivantes sont des options thérapeutiques qui peuvent être proposées, sans que l'on puisse aujourd'hui les hiérarchiser<sup>6,7</sup> :

- lapatinib/capécitabine ;
- lapatinib/trastuzumab ;
- trastuzumab/capécitabine (protocole temporaire d'utilisation accordé en 2008).

L'hormonothérapie peut également être proposée dans les cancers RH+, en association au trastuzumab voire seule dans certains cas.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
<b>KADCYLA</b> (trastuzumab emtansine)  <i>Roche</i>	Non	« KADCYLA, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 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. »	Inscription : 19/03/2014	Important	ASMR II dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement avancé non résécable, ayant reçu au préalable du trastuzumab et un taxane, séparément ou en association.	oui

<p><b>TYVERB</b> (lapatinib)</p> <p><i>Novartis Pharma</i></p>	Non	<p>Tyverb est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :</p> <p>1 : En association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique</p> <p>2 : En association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie</p> <p>3 : En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase Aucune donnée relative à l'efficacité de cette association par rapport au trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase n'est disponible dans cette population de patientes.</p>	<p>Inscription : 16/07/2008</p> <p>Extensions d'indications : 03/11/2010 25/06/2014</p>	<p>Indications 1 et 2 : Important Indication 3 : Modéré</p>	<p>1 : 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.</p> <p>2 : ASMR V par rapport à la prise en charge habituelle du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs.</p> <p>3 : ASMR V dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2 chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs, pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée et non préalablement traitées par trastuzumab.</p>	Oui
<p><b>XELODA</b> (capécitabine)</p> <p><i>Roche</i></p> <p>et ses génériques</p>	Non	<p>1 : Xeloda en association avec le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline.</p> <p>2 : Xeloda est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline, ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.</p>	<p>1 : 19/02/2003 2 : 16/03/2005</p>	Important	<p>1 : ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle.</p> <p>2 : XELODA conserve l'apport thérapeutique important accordé par la Commission le 19 février 2003.</p>	Oui
<p><b>ARIMIDEX</b> (anastrozole)</p> <p><i>AstraZeneca</i></p> <p>et ses génériques</p>	Non	<p>Arimidex est indiqué dans :</p> <p>1 : Le traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée.</p> <p>2 : Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée.</p> <p>3 : Le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.</p>	<p>Dernier renouvellement : 07/10/2015</p>	Important	<p>1 : ASMR V par rapport aux spécialités à base de tamoxifène (cf. avis du 13/09/2000).</p> <p>2 : ASMR III en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au tamoxifène (cf. avis du 19/05/2004).</p> <p>3 : jamais évaluée.</p>	Oui

<b>AROMASINE</b> (exemestane)  <i>Pfizer</i>  et ses génériques	Non	1 : Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.  2 : Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.	Dernier renouvellement : 18/10/2006	Important	1 : ASMR III en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène (cf. avis du 19/07/2006)  2 : Jamais évaluée	Oui
<b>FEMARA</b> (létrozole)  <i>Novartis Pharma</i>  et ses génériques	Non	1 : Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs.  2 : Prolongation du traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant invasif chez la femme ménopausée ayant préalablement reçu un traitement adjuvant standard par le tamoxifène pendant 5 ans.  3 : Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée.  4 : Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes.  5 : Traitement néoadjuvant chez la femme ménopausée avec des récepteurs hormonaux positifs présentant un cancer du sein HER-2 négatif lorsque la chimiothérapie n'est pas adaptée et que la chirurgie immédiate n'est pas indiquée.	Dernier renouvellement : 02/12/2015	Important	1 : ASMR III en termes d'efficacité et de tolérance par rapport au tamoxifène (cf. avis du 03/01/2007).  2 : ASMR III en termes d'efficacité en tenant compte des résultats de tolérance et de qualité de vie dans la prise en charge des patientes ménopausées ayant préalablement reçues un traitement adjuvant standard par tamoxifène pendant 5 ans (cf. avis du 19/10/2005).  3 : ASMR III en termes d'efficacité par rapport au tamoxifène (cf. avis du 05/01/2005).  4 : ASMR III en termes de tolérance par rapport à l'ORIMETENE (cf. avis du 20/11/1996).  5 : ASMR V par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge de ces patientes (cf. avis du 02/12/2015).	Oui
<b>NOLVADEX</b> (tamoxifène)  <i>AstraZeneca</i>  et ses génériques	Non	« Traitement du carcinome mammaire : - soit en traitement adjuvant (traitement préventif des récives), - soit des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. L'efficacité de cette thérapeutique est plus importante chez les femmes dont la tumeur contient des récepteurs de l'estradiol et/ou de la progestérone. »	Dernier renouvellement : 07/09/2011	Important	Jamais évaluée	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Autres technologies de santé

Néant.

### ► Conclusion

**En première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+, HERCEPTIN n'a pas de comparateur cliniquement pertinent.**

**En troisième ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+, les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Indications	PRISE EN CHARGE
En monothérapie	Australie, Japon, USA et tous les pays de l'Union Européenne sauf Chypre, Malte, Croatie
En association au paclitaxel	Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, USA et tous les pays de l'Union Européenne sauf Chypre, Malte
En association au docetaxel	Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, USA et tous les pays de l'Union Européenne sauf Chypre, Croatie, Royaume-Uni, Malte
En association à un inhibiteur de l'aromatase	Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, USA et tous les pays de l'Union Européenne sauf Belgique, Bulgarie, Croatie, Chypre, Lettonie, Malte, Pologne, Royaume-Uni.

Pour information la forme sous-cutanée n'est pas prise en charge dans les pays européens suivant : Espagne, Italie, Lituanie, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, et Roumanie.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	28/03/2001 (inscription)
<b>Indications</b>	HERCEPTIN est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 : a) En monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas. b) En association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé. HERCEPTIN ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 classée 3+ par immunohistochimie.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu d'HERCEPTIN est important.
<b>ASMR (libellé)</b>	En monothérapie, chez les patients en échec d'au moins deux protocoles comprenant une anthracycline et une taxane, il y a peu d'informations concernant la survie et sa qualité. En association avec le TAXOL chez les patients surexprimant fortement HER 2 (classé 3 +), non pré-traités pour leur maladie métastatique, la durée médiane de survie a été augmentée de 6,9 mois. Cependant compte tenu du manque d'information concernant la survie et sa qualité en monothérapie, de l'absence de données en association avec d'autres anticancéreux que le TAXOL, et de sa cardiotoxicité, il est difficile de situer la spécialité HERCEPTIN.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	20/07/2005 (inscription dans une extension d'indication)
<b>Indication</b>	HERCEPTIN est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu d'HERCEPTIN est important.
<b>ASMR</b> (libellé)	L'association d'HERCEPTIN à un taxane (paclitaxel ou docetaxel) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 apporte une ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité. En monothérapie de troisième ligne de traitement du cancer du sein métastatique, la prise en compte des données cliniques disponibles <sup>1</sup> ne permet pas de reconnaître, quatre ans après, une ASMR à HERCEPTIN.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	19/03/2008 (inscription dans une extension d'indication)
<b>Indication</b>	Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu d'HERCEPTIN est important.
<b>ASMR</b> (libellé)	Chez les patientes post-ménopausées, atteintes d'un cancer du sein métastatique, ayant des récepteurs hormonaux positifs, avec surexpression tumorale de HER2, HERCEPTIN associée à un anti-aromatase n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	02/04/2014 (inscription de la forme sous-cutanée)
<b>Indication</b>	Toutes les indications de HERCEPTIN (cf. RCP).
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par HERCEPTIN sous-cutanée (SC) est important.
<b>ASMR</b> (libellé)	La nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN est un complément de gamme de la formulation intraveineuse d'HERCEPTIN actuellement disponible. En conséquence, HERCEPTIN, par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à HERCEPTIN par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé des données bibliographiques issues de 6 études cliniques. Seront détaillés dans cet avis les résultats :

- d'une étude randomisée ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/paclitaxel au paclitaxel seul en première ligne du cancer du sein métastatique HER2+<sup>8</sup> ;
- d'une étude randomisée ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/létrozole au létrozole seul en première ligne du cancer du sein HER2+ et RH+ métastatique<sup>9</sup> ;

<sup>8</sup> Gasparini G et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER-2 positive advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 355-65

- d'une étude clinique non comparative dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab/létrozole en première ligne du cancer du sein HER2+ et RH+ métastatique ou après échec du tamoxifène<sup>10</sup>.

Ne seront pas détaillé dans cet avis les résultats :

- de 2 études randomisées ayant comparé en ouvert la triple association trastuzumab/paclitaxel/doxorubicine<sup>11</sup> ou la triple association trastuzumab/docétaxel/carboplatine<sup>12</sup> à la double association trastuzumab/paclitaxel puisque l'ajout de la doxorubicine ou du carboplatine ne dispose pas d'une AMM, et ne fait pas l'objet de recommandation ;
- d'une étude non comparative ayant évalué l'efficacité du trastuzumab en association au paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>/semaine<sup>13</sup> puisque la posologie du paclitaxel diffère de celle de l'AMM.

Le laboratoire a également fourni les résultats :

- d'une étude non interventionnelle dont l'objectif était de collecter des données d'efficacité et de tolérance chez des patientes ayant reçu le trastuzumab dans le cadre du programme d'accès précoce en Allemagne entre novembre 1999 et octobre 2000<sup>14</sup> ;
- d'une revue de la littérature et méta-analyse réalisée par la Cochrane Collaboration<sup>15</sup> ;
- de l'étude observationnelle de cohorte HERMINE<sup>16</sup> ;
- de deux études de cohorte non détaillées dans cet avis puisque s'étant uniquement intéressées aux patientes avec une maladie stable sous trastuzumab depuis au moins 2 ans<sup>17 18</sup>.

## 9.1.1 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association au paclitaxel

### 9.1.1.1 Rappel des données précédemment examinées (cf. avis du 28/03/2001 et du 20/07/2005)

L'évaluation de l'association trastuzumab/paclitaxel à l'inscription reposait principalement sur une étude de phase III, randomisée, menée chez 469 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ (IHC 2+ ou 3+) non traitées au préalable<sup>9</sup>. L'objectif de cette étude était de comparer en ouvert l'efficacité de l'association du trastuzumab/chimiothérapie à la chimiothérapie seule. Le protocole de chimiothérapie était différent en fonction des antécédents de traitement des patientes :

<sup>9</sup> Huober J et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer - results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012; 21:27-33

<sup>10</sup> Marcom PK et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 43-9

<sup>11</sup> Baselga J et al. Phase III trial of nonpegylated liposomal doxorubicin in combination with trastuzumab and paclitaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 592-8

<sup>12</sup> Valero V et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol* 2011; 29:149-56

<sup>13</sup> John M et al. Weekly paclitaxel plus trastuzumab in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines-a phase II multipractice study. *BMC cancer* 2012; 12: 165

<sup>14</sup> Clemens M et al. Trastuzumab single-drug therapy after failure of cytotoxic treatment for metastatic breast cancer. *Onkologie* 2010; 33: 425-30

<sup>15</sup> Balduzzi S et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD006242

<sup>16</sup> Extra JM et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients: the observational Hermine study. *Oncologist* 2010; 15: 799-809

<sup>17</sup> Spano JP et al. Long term HER2+ metastatic breast cancer survivors treated by trastuzumab: Results from the French cohort study L'HORA. *Breast* 2015; 24: 376-83

<sup>18</sup> Witzel I et al. Long-term tumor remission under trastuzumab treatment for HER2 positive metastatic breast cancer – results from the HER-OS patient registry. *BMC cancer* 2014; 14:806

<sup>19</sup> Slamon Dj et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92

- les femmes n'ayant jamais reçu d'anthracycline ont été traités par doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> (ou épirubicine 75 mg/m<sup>2</sup>) associée au cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> ;
- les femmes ayant préalablement été traitées par anthracycline (en adjuvant), ont reçu du paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>.

Six cycles de chimiothérapie étaient prévus au protocole, la possibilité d'ajouter des cycles de chimiothérapie était laissée à la discrétion de l'investigateur. Le trastuzumab a été administré jusqu'à progression de la maladie à la dose de 2 mg/kg/semaine précédé d'une dose de charge à 4 mg/kg la première semaine.

### **Résultats :**

Après un suivi médian de 30 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été significativement plus longue dans le groupe trastuzumab/chimiothérapie (7,4 mois) que dans le groupe chimiothérapie seule (4,6 mois), soit un gain absolu de 2,8 mois, HR=0,51 IC95% = [0,41 ; 0,63]. La survie globale (critère de jugement secondaire) du groupe trastuzumab a été supérieure à celle de la chimiothérapie seule : 25,1 mois versus 20,3 mois, soit un gain absolu de 4,8 mois : HR=0,8 IC95% = [0,64 ; 1,00], à la limite de la significativité. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de qualité de vie (évaluée à 8, 20 et 32 semaines).

Dans le sous-groupe des patientes traitées par paclitaxel (n=145), le temps jusqu'à progression a également été significativement plus long dans le groupe trastuzumab/paclitaxel que dans le groupe paclitaxel seul (6,9 mois versus 3,0 mois : HR=0,38 IC95% = [0,27 ; 0,53]). En revanche, toujours dans ce sous-groupe, aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été retrouvé (22,1 mois versus 18,4 mois, HR=0,80 IC95% = [0,56 ; 1,11]).

#### ***9.1.1.2 Nouvelles données***

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase II randomisée ayant comparé en ouvert le trastuzumab (4 mg/kg puis 2 mg/kg/semaine) en association au paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>/semaine) au paclitaxel seul chez 124 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ (IHC 2+ ou 3+) non traitées au préalable<sup>8</sup>. Le protocole prévoyait le traitement des patientes jusqu'à progression de la maladie ou événements indésirables nécessitant l'arrêt du traitement.

### **Résultats :**

Après un suivi médian de 16,6 mois, le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été significativement plus élevé dans le groupe trastuzumab/paclitaxel que dans le groupe paclitaxel seul (75% versus 56,9%, p=0,04). Dans le sous-groupe des patientes HER2+ IHC 3+ la quantité d'effet sur ce critère était plus importante (84,5% versus 47,5%, p<0,001).

L'association trastuzumab + paclitaxel a également démontré sa supériorité sur le paclitaxel seul sur le temps médian jusqu'à progression tumorale dans le sous-groupe des patientes HER2+ IHC 3+ (369 jours versus 272 jours, p=0,03) mais pas chez l'ensemble des patientes incluses (301 jours versus 204, p=0,076). Aucun bénéfice en termes de survie globale quelle que soit la population étudiée n'a été mis en évidence dans cette étude.

## 9.1.2 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association au docétaxel

### 9.1.2.1 Rappel des données précédemment examinées (cf. avis du 20/07/2005)

L'évaluation de l'association trastuzumab/docétaxel à l'inscription reposait sur une étude de phase II randomisée. Cette étude a comparé en ouvert le trastuzumab (4 mg/kg puis 2mg/kg /semaine jusqu'à progression de la maladie) en association docétaxel (6 cycles de 100 mg/m<sup>2</sup> mg/m<sup>2</sup>/3 semaines) par rapport au docétaxel seul chez 186 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ (IHC 3+ ou FISH+) non traitées au préalable<sup>20</sup>. La durée de l'étude a été de 3 ans.

#### **Résultats :**

La supériorité de l'association trastuzumab/docétaxel versus docétaxel seul a été démontrée sur le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) : 61% (56/92) versus 34% (32/94) (p=0,002). Une réponse complète a été observée chez 6 patientes du groupe trastuzumab/docétaxel versus 2 patientes dans le groupe docétaxel seul.

La supériorité de l'association trastuzumab/docétaxel a également été retrouvée sur des critères secondaires :

- temps médian jusqu'à progression tumorale : 11,7 mois versus 6,1 mois (p=0,0001) ;
- durée médiane de réponse : 11,7 mois versus 5,7 mois (p=0,009) ;
- médiane de survie globale : 31,2 mois versus 22,7 mois (p=0,0325).

La qualité de vie des patientes dans cette étude n'a pas été étudiée.

### 9.1.2.2 Nouvelles données

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée pertinente dans cette indication.

## 9.1.3 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase

### 9.1.3.1 Rappel des données précédemment examinées (cf. avis du 19/03/2008)

L'efficacité et la tolérance du trastuzumab en association à un inhibiteur de l'aromatase ont principalement été évaluées à l'inscription dans une étude randomisée, ayant comparé en ouvert le trastuzumab (4 mg/kg puis 2mg/kg/semaine) en association à l'anastrozole (1mg/jour) à l'anastrozole seul<sup>21</sup>. Les 208 patientes incluses étaient toutes ménopausées et atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ (IHC 3+ ou FISH+) et RH+ non traitées au préalable.

Dans environ 44% des cas, le site métastatique était pulmonaire et dans environ 30% des cas hépatique. L'atteinte métastatique osseuse seule a concerné 27 patientes.

#### **Résultats :**

L'association trastuzumab/anastrozole a démontré sa supériorité versus anastrozole seul en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) : 4,8 mois versus 2,4 mois, soit un gain absolu de 2,4 mois : HR = 0,63 IC 95% = [0,47 ; 0,84].

Concernant les critères secondaires :

- le temps jusqu'à progression a été plus long dans le groupe trastuzumab/anastrozole que dans le groupe anastrozole seul : 4,8 mois vs 2,4 mois, p=0,0007 ;

---

<sup>20</sup> Marty M et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-74

<sup>21</sup> Kaufman B et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol 2009; 27: 5529-37

- sur les patients évaluable (n=147), le pourcentage de réponse globale a été plus élevé dans le groupe trastuzumab/anastrozole que dans le groupe anastrozole seul : 16,5% versus 6,7%, p=0,018. Cependant aucune réponse complète n'a été observée dans l'étude ;
- la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (28,5 mois vs 23,9 mois, p=0,325) ;
- aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le délai et la durée de réponse.

### 9.1.3.2 Nouvelles données

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats de 2 études cliniques :

- une étude randomisée ayant comparé en ouvert le trastuzumab (4 mg/kg puis 2mg/kg/semaine)<sup>22</sup> en association au létrozole (2,5 mg/jour) au létrozole seul chez 93 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ (IHC 3+ ou FISH+) et RH+ métastatique non traitées au préalable<sup>9</sup> ;
- une étude non comparative dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab (4 mg/kg puis 2mg/kg/semaine<sup>22</sup>)/létrozole (2,5 mg/jour) chez 33 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ (IHC 2/3+ ou FISH+) RH+ métastatique non traitées au préalable ou en échec du tamoxifène<sup>10</sup>.

### Résultats de l'étude randomisée

Le temps médian jusqu'à progression (critère de jugement principal) n'a pas différencié entre les deux groupes de traitement : il a été de 14,1 mois dans le groupe trastuzumab + létrozole versus 3,3 mois dans le groupe létrozole seul, HR=0,67 IC95% = [0,35 ; 1,29].

Cette étude n'a cependant pas inclus le nombre de sujets nécessaires prévus au protocole (150 par groupe). Par ailleurs, le pourcentage de patientes ayant une atteinte métastatique uniquement osseuse était de 23% dans les deux groupes, la majorité des patientes avaient donc une atteinte métastatique viscérale.

### Résultats de l'étude non comparative

Parmi les patientes évaluable (n=31) le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 26% (1 réponse complète, 7 réponses partielles).

Concernant les critères secondaires de jugement :

- le temps médian jusqu'à progression a été de 5,8 mois ;
- le temps médian jusqu'à échec du traitement de 8,3 mois.

Dans cette étude également, peu de patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse (n=3/33, 9%).

## 9.1.4 Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne en monothérapie

### 9.1.4.1 Rappel des données précédemment examinées cf. avis du 28/03/2001 et du 20/07/2005)

A l'inscription, l'évaluation du trastuzumab en monothérapie après échec de 2 lignes de chimiothérapie reposait principalement sur une étude de phase II, non comparative<sup>23</sup>. Cette étude a inclus 222 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie (traitement antérieur par anthracyclines dans 94% des cas et par un taxane dans 67% des cas). La durée de l'étude a été de 2,8 ans.

<sup>22</sup> Protocole amendé en cours d'étude pour permettre une administration toutes les 3 semaines (8 mg/kg puis 4 mg/kg)

<sup>23</sup> Cobleigh MA et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999; 17: 2639-48.

## **Résultats :**

Le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 15% (34/222) avec 4% de réponses complètes et 11% de réponses partielles.

Parmi les critères secondaires de jugement :

- la durée médiane de réponse a été de 9,1 mois ;
- le temps médian jusqu'à progression tumorale a été de 3,1 mois et le temps médian jusqu'à échec du traitement a été de 2,4 mois chez 213 patientes ;
- la médiane de survie globale a été de 12,8 mois.

Dans la sous population surexprimant HER2 IHC 3+ (n=172) :

- le pourcentage de réponse globale a été de 18%, avec une durée médiane de réponse de 9,1 mois ;
- le temps jusqu'à progression tumorale a été de 3,2 mois ;
- la médiane de survie globale a été de 16,4 mois.

### **9.1.4.2 Nouvelles données**

Dans ce dossier de réévaluation le laboratoire a déposé les résultats d'une étude non interventionnelle dont l'objectif était de collecter des données d'efficacité et de tolérance chez 70 patientes ayant reçu le trastuzumab (4 mg/kg puis 2mg/kg/semaine) dans le cadre du programme d'accès précoce en Allemagne entre novembre 1999 et octobre 2000<sup>14</sup>. Les patientes incluses étaient atteintes d'un cancer du sein métastatique HER+ (96% de IHC3+, 4% de IHC 2+) en échec à au moins une ligne de chimiothérapie.

Après une durée médiane de traitement de 12 semaines, sur les 62 patientes évaluables, 2 réponses complètes et 10 réponses partielles ont été observées, soit un pourcentage de réponse globale de 19%. Le temps médian jusqu'à progression après un suivi de plus de 4 ans a été de 12 semaines et la médiane de survie globale de 68 semaines.

### **9.1.5 Autres données**

#### **► Etude HERMINE<sup>16</sup>**

Il s'agit d'une étude française observationnelle (cohorte prospective) dont l'objectif principal était d'évaluer la durée du traitement par trastuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique chez qui un traitement par trastuzumab a été instauré entre le 01/01/2002 et le 31/12/2002.

## **Résultats :**

Un total de 643 patientes (dont 623 évaluables) a été inclus dans cette étude via l'intermédiaire de 102 médecins. La représentativité des patientes et des médecins n'a pas été discutée.

La durée médiane du traitement par trastuzumab (critère principal) a été de 13,1 mois (IC95% = [11,1 ; 15,4] après un suivi médian de 22,9 mois. La durée médiane de traitement a cependant varié selon la ligne de traitement :

- 16,1 mois (IC95% : [13,1 ; 18,5]), pour les 221 patientes traitées en 1ère ligne, avec 74,7% d'arrêts définitifs du traitement,
- 15,8 mois (IC95% : [13,2 ; 19,3]), pour les 138 patientes traitées en 2ème ligne, avec 73,2% d'arrêts définitifs du traitement,
- 8,9 mois (IC95% : [7,2 ; 12,2]), pour les 243 patientes traitées en 3ème ligne ou plus, avec 79,8% d'arrêts définitifs du traitement.

Le temps médian jusqu'à progression (TTP) a été de 8,6 mois (IC95% = [7,6 ; 9,3]) chez l'ensemble des patientes de l'étude et a également varié selon la ligne de traitement :

- TTP=10,3 mois (IC95% : [9,1 ; 12,5]), pour les patientes en 1ère ligne, avec 84,1% (N= 185) des patientes ayant progressé à 2 ans ;
- TTP=9,0 mois (IC95% : [7,1 ; 10,6]), pour les patientes en 2ème ligne, avec 87,7% (N= 121) des patientes ayant progressé à 2 ans ;

- TTP=6,3 mois (IC95% : [5,5 ; 7,8]), pour les patientes en 3ème ligne ou plus, avec 90,1% (N= 218) des patientes ayant progressé à 2 ans.

Sur les deux années de suivi, 341 (54,7%) patientes sont décédées. Le pourcentage de survie a été de 77% à 1 an et de 63% à 2 ans, indépendamment de la ligne de traitement. La médiane de survie globale (OS) a été de 25,9 mois (IC95% : [23,4 ; 28,9]) toutes lignes confondues et a varié selon la ligne de traitement :

- OS=30,3 mois (IC95% : [25,3 ; NA]) pour les patientes traitées en 1ère ligne (taux de survie de 83% à 1 an et de 68% à 2 ans) ;
- OS=27,1 mois (IC95% : [22,6 ; 32,9]) pour les patientes traitées en 2ème ligne (taux de survie de 81% à 1 an et de 65% à 2 ans) ;
- OS=23,2 mois (IC95% : [20,2 ; 26,1]) pour les patientes traitées en 3ème ligne ou plus (taux de survie de 70% à 1 an et de 48% à 2 ans).

### ► Revue de la littérature et méta-analyse Cochrane Collaboration

Le laboratoire a fourni une revue de la littérature réalisée par la Cochrane Collaboration<sup>15</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance le trastuzumab dans le cancer du sein HER2+ métastatique (toutes lignes confondues). Un total de 7 études cliniques ayant répondu aux critères de sélection a été retenue dans cette revue de la littérature, toutes ces études ont déjà été individuellement évaluées par la Commission ou dans ce présent avis.

#### **Méta-analyse des 7 études cliniques :**

##### - *Survie globale*

La survie globale a été analysée dans 5 des 7 études retenues. La méta-analyse des études suggèrent une amélioration significative de la survie globale chez les patientes ayant reçu le trastuzumab par rapport aux patientes des groupes comparateurs : HR=0,82 IC95% = [0,71 ; 0,94] (I2=0%). La méta-analyse a également été effectuée par ligne de traitement suggérant un bénéfice en survie globale lorsque le trastuzumab a été utilisé en première ligne (HR=0,79 IC95% = [0,67 ; 0,94]) mais pas lorsque celui-ci a été utilisé en deuxième ligne et au-delà (HR=0,87 IC95% = [0,68 ; 1,12]).

##### - *Survie sans progression*

La survie sans progression a été analysée dans les 5 études, les 2 autres ayant évalué le temps jusqu'à progression (ne prends pas en compte les décès). Toutefois, en raison de l'absence d'hétérogénéité des études, les auteurs ont choisi d'effectuer la méta-analyse sur les 7 études. Ainsi, la survie sans progression a été significativement améliorée dans les groupes contenant du trastuzumab par rapport aux groupes comparateurs : HR=0,61 IC95%= [0,54 ; 0,70]. Ce bénéfice a été retrouvé également dans la méta-analyse par ligne de traitement.

##### - *Pourcentage de réponse globale*

Le pourcentage de réponse globale (analysés dans les 7 études) a été significativement plus élevé dans les groupes ayant reçu du trastuzumab (n=293/710, 41,3%) que dans les groupes comparateurs (n=178/709, 25,1%) : RR=1,58 IC95% = [1,38 ; 1,82].

### **9.1.6 Rappel des données de la trithérapie pertuzumab/trastuzumab/docétaxel (cf. avis de PERJETA du 24/07/2013)**

L'évaluation de la trithérapie pertuzumab/trastuzumab/docétaxel repose sur une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle chez 808 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+<sup>24 25</sup>. L'objectif de cette étude était de

---

<sup>24</sup> Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 366:109-19

démontrer la supériorité de l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docétaxel par rapport à l'association trastuzumab/docétaxel seule en termes de survie sans progression.

### **Résultats :**

L'âge médian des patientes était de 54 ans. Environ la moitié des patientes des deux groupes avait des récepteurs hormonaux positifs (définis comme des récepteurs à l'œstrogène positifs et/ou des récepteurs à la progestérone positifs) et environ la moitié avait reçu également un précédent traitement adjuvant ou néoadjuvant. La plupart de ces patientes avait précédemment reçu des anthracyclines et seulement 11% de tous les patients avaient précédemment reçu du trastuzumab pourtant largement préconisé dans la stratégie thérapeutique.

A la date de l'analyse finale du critère principal, la médiane de la survie sans progression (critère principal) a été de 18,5 mois dans le groupe pertuzumab versus 12,4 mois dans le groupe comparateur soit un gain absolu de 6,1 mois en faveur du groupe pertuzumab (HR=0,62, IC95% [0,51 ; 0,75], p<0,0001).

Lors de l'analyse finale du critère principal, une analyse intermédiaire de la survie globale a été effectuée ne montrant pas de différence entre les deux groupes, la médiane de survie globale n'ayant pas été atteinte dans aucun des deux groupes. Une seconde analyse intermédiaire non planifiée a été réalisée un an après avec 69% des événements requis pour l'analyse finale (267 décès des 385 requis). Celle-ci rapporte une médiane de survie globale de 37,6 mois (IC95% [34 ; NA]) dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe pertuzumab (IC95% [42 ; NA] : HR=0,66, IC95% [0,52 ; 0,84]. A l'issue de cette analyse intermédiaire, l'aveugle a été levé et les patientes du groupe de comparaison ont été autorisées à recevoir PERJETA (46 patientes parmi les 55 recevant toujours le traitement de l'étude).

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 80,2% (dont 5,5% de réponse complète) dans le groupe pertuzumab versus 69,3% (dont 4,2% de réponse complète) dans le groupe placebo. La durée médiane de la réponse objective a été de 87,6 semaines dans le groupe pertuzumab versus 33,5 semaines dans le groupe placebo. L'analyse de la qualité de vie n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

## **09.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **9.2.1 Données issues des PSUR/PBRER**

Le laboratoire a fourni les PSUR/PBRER couvrant la période du 25/03/2010 au 24/03/2015. Sur cette période, toutes indications confondues, le laboratoire a recensé un total 52 142 événements indésirables (EI) parmi lesquels 19,5% (10 182) ont été considérés comme graves.

Les EI les plus fréquemment rapportés (>10%) appartiennent aux Classe de Système d'Organes (SOC) suivants :

- affections gastro-intestinales (10,6%) avec principalement des nausées (26,9%), de la diarrhée (23,2%) et des vomissements (13,2%) ;
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (25,6%) avec principalement une progression de la maladie (26,8%) et de la fatigue (13,5%).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés (>10%) appartiennent aux SOC suivants :

- affections cardiaques (15,4%) avec principalement une cardiotoxicité (31,4%) et insuffisance cardiaque (16,6%) ;
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (22,2%) avec principalement des décès (50,3%) et progressions de la maladie (14,5%).

<sup>25</sup> Swain SM et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med 2015;372:724-34

## 9.2.2 Données issues du PGR

<b>Risques identifiés</b>	<b>important</b>	Dysfonctionnement cardiaque Réactions liées à l'administration Toxicité hématologique Oligohydramnios Troubles pulmonaires
<b>Risques potentiels</b>	<b>important</b>	Infections Erreurs médicamenteuses (confusion entre forme IV et SC) Immunogénicité/hypersensibilité et anaphylaxie de la formulation SC Tolérance relative à court terme de la dose-intensité absolue plus élevée de la formulation SC comparée à celle de la formulation IV
<b>Informations manquantes</b>		Traitement des patients masculins (cancer du sein uniquement) Tolérance relative à long terme de la dose-intensité absolue plus élevée de la formulation SC comparée à celle de la formulation IV Tolérance de la dose 75 mg/m <sup>2</sup> de docétaxel versus 100 mg/m <sup>2</sup>

## 9.2.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>10%) survenant pendant un traitement par trastuzumab sont les suivants : infections, rhinopharyngite, neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, leucopénie thrombocytopénie, perte de poids anorexie, insomnie, tremblements, étourdissements, céphalée paresthésie, dysgueusie, conjonctivite, augmentation du larmoiement, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, palpitations, flutter cardiaque, diminution de la fraction d'éjection, bouffées de chaleur, râles sibilants, dyspnée, toux, épistaxis, rhinorrhée, diarrhée, vomissements, nausées, œdème labial, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, stomatite, érythème, rash, œdème facial, alopecie, trouble unguéal, érythrodysesthésie palmo-plantaire, arthralgie, contraction musculaire, myalgie, asthénie, douleur thoracique, frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, réaction liée à la perfusion, douleur, fièvre, inflammation des muqueuses et œdème périphérique.

### ► Description d'événements indésirables spécifiques

#### « Dysfonctionnement cardiaque »

L'insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV selon NYHA) est une réaction indésirable fréquente avec Herceptin. Cette réaction a été associée à une issue fatale. Les signes et les symptômes d'un dysfonctionnement cardiaque tels qu'une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire ont été observés chez des patients traités par Herceptin.

[...]

Dans les études cliniques pivots dans le cancer du sein métastatique avec Herceptin intraveineux, l'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque a varié entre 9 % et 12 % lorsque Herceptin était associé au paclitaxel, comparé à 1 % - 4 % avec le paclitaxel seul. En monothérapie, le taux était de 6 % - 9 %. Le taux le plus élevé de dysfonctionnement cardiaque a été observé chez les patients recevant Herceptin en association avec une anthracycline ou du cyclophosphamide (27 %), taux significativement plus élevé qu'avec une anthracycline ou du cyclophosphamide seul (7 % - 10 %). Dans une étude clinique ultérieure avec une surveillance prospective de la fonction cardiaque, l'incidence d'ICC symptomatique a été de 2,2 % chez les patients recevant Herceptin et du docétaxel, comparé à 0 % chez les patients recevant du docétaxel seul. La plupart des patients (79 %) ayant développé un dysfonctionnement cardiaque dans ces études cliniques ont présenté une amélioration après avoir reçu un traitement standard pour l'ICC.

#### Réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité

Des réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité telles que des frissons et/ou de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées ont été observées dans les études cliniques avec Herceptin. Le taux de réactions liées à l'administration de tous grades variait selon les études en fonction de

l'indication, de la méthodologie de recueil des données et selon que le trastuzumab était administré en association à une chimiothérapie ou en monothérapie. Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés.

#### Hématotoxicité

Une neutropénie fébrile survient très fréquemment. Des réactions indésirables survenant fréquemment comprennent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie et une neutropénie. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel après un traitement avec une anthracycline.

#### Événements pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation de Herceptin et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire. »

### 09.3 Données d'utilisation

Entre le 25/03/2010 et le 24/03/2015, le laboratoire estime à environ 230 000 le nombre de patients exposés au trastuzumab par an toutes indications confondues au niveau international (données issues des PSUR/PBRER).

### 09.4 Résumé & discussion

#### Traitement de première ligne en association avec un taxane :

L'évaluation du trastuzumab dans cette indication à l'inscription reposait sur deux études cliniques randomisées, ouvertes qui avaient pour objectif de démontrer la supériorité de l'association trastuzumab/chimiothérapie versus chimiothérapie seule.

Dans la première étude<sup>19</sup>, l'association trastuzumab/chimiothérapie (anthracycline + cyclophosphamide ou paclitaxel) versus chimiothérapie seule a démontré sa supériorité sur :

- le temps médian jusqu'à progression (critère de jugement principal) : 7,4 mois versus 4,6 mois, HR=0,51 IC95% = [0,41 ; 0,63] ;
- la survie globale (critère secondaire de jugement) : 25,1 mois versus 20,3 mois, HR=0,8 IC95% = [0,64 ; 1,00], avec une quantité d'effet très modeste et un intervalle de confiance comprenant la valeur 1.

Dans les analyses en sous-groupe, la supériorité de l'association trastuzumab/paclitaxel (n=92) versus paclitaxel seul (n=96), indication retenue à l'AMM, a été également mise en évidence en termes de survie sans progression mais pas en termes de survie globale.

Dans la deuxième étude<sup>20</sup>, la supériorité de l'association trastuzumab/docetaxel versus docetaxel seul a été mise en évidence sur :

- le pourcentage de réponse globale (critère principal) : 61% versus 34% (p=0,0002) ;
- le temps médian jusqu'à progression tumorale : 11,7 mois versus 6,1 mois (p=0,0001) ;
- la médiane de survie globale : 31,2 mois versus 22,7 mois (p=0,0325).

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni une seule nouvelle étude pertinente permettant de documenter l'efficacité et la tolérance du trastuzumab dans cette indication. Il s'agit d'une étude, randomisée ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/paclitaxel au paclitaxel seul chez 124 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ (IHC 2/3+) non traitées au préalable<sup>8</sup>. Après un suivi médian de 16,6 mois, l'association trastuzumab/paclitaxel a démontré sa supériorité sur le pourcentage de réponse globale (critère principal) : 75% versus 56,9%, p=0,04. La supériorité de l'association en termes de temps médian jusqu'à progression tumorale n'a été retrouvée que dans le sous-groupe des patientes HER2+

IHC3+ (369 jours versus 272 jours,  $p=0,03$ ), en revanche aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été mise en évidence quel que soit la population étudiée.

Au total, bien que peu nombreuses, les données aujourd'hui disponibles sont concordantes avec celles issues des études déjà évaluées par la Commission. Bien que l'association du trastuzumab à un taxane ait largement contribué à améliorer le pronostic des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+, depuis 2013 ce n'est plus le traitement de référence. L'ajout du PERJETA (pertuzumab) à cette double association est en effet depuis largement préconisé puisque ayant démontré un bénéfice supplémentaire en termes de pourcentage de réponse, de temps jusqu'à progression et de survie globale<sup>24 25</sup>. Dans son avis du 24/07/2013, la Commission a d'ailleurs attribué à cette triple association un Service Médical Rendu important et une Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique.

### **Traitement de première ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase**

Cette indication a été principalement évaluée à l'inscription dans une étude clinique randomisée, ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/anastrozole versus anastrozole seul chez 208 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ et RH+<sup>21</sup>. Dans cette étude, le temps jusqu'à progression (critère principal) a été de 4,8 mois dans le groupe trastuzumab/anastrozole contre 2,4 mois dans le groupe anastrozole seul, soit un gain absolu de 2,4 mois,  $p= 0,0016$ . En revanche, la médiane de survie n'a pas différé entre les deux groupes (28,5 mois versus 23,9 mois,  $p=0,325$ ).

La Commission regrettait à l'époque l'absence de données versus l'association trastuzumab/taxane, chimiothérapie de première ligne, considérée alors comme le traitement de référence dans les tumeurs HER2+ indépendamment du statut hormonal. Par ailleurs, la Commission notait qu'au regard des recommandations de prise en charge de cette pathologie, les patientes éligibles à une hormonothérapie seule dans l'étude (métastase osseuse seule) représentait 27 des 208 patientes incluses.

Dans cette réévaluation, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude clinique randomisée ayant comparée en ouvert l'association trastuzumab/létrozole au létrozole seul chez 93 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ (IHC 3+ ou FISH+) et RH+ métastatique non traité au préalable<sup>9</sup>. Dans cette étude, le temps médian jusqu'à progression (critère principal) n'a pas différé entre les deux groupes de traitement : 14,1 mois versus 3,3 mois,  $HR=0,67$   $IC95\% = [0,35 ; 1,29]$ . Le nombre de sujet nécessaire prévu au protocole (150 par groupe) n'a cependant pas été inclus. Le pourcentage de patientes ayant une atteinte métastatique uniquement osseuse et pouvant donc relever d'une hormonothérapie selon les recommandations, était de seulement 23% dans les deux groupes.

Des données issues d'une étude non comparative<sup>10</sup> réalisée chez 33 patientes ont également été fournies dans ce dossier de réévaluation sans apporter un niveau de preuve optimal.

Au total, les nouvelles données documentant l'efficacité de l'association trastuzumab/inhibiteur de l'aromatase dans le traitement des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ RH+ sont de faible qualité méthodologique et comportent les mêmes limites de transposabilité que l'étude pivot (atteintes métastatiques viscérale majoritairement). Le traitement de référence en première ligne du cancer du sein HER2+ métastatique reste la triple association trastuzumab/pertuzumab/taxane indépendamment du statut hormonal de la tumeur. Toutefois, le recours à l'hormonothérapie seule ou en association au trastuzumab peut être recommandé en première intention chez certaines patientes (atteinte métastatique osseuse uniquement, forte expression des récepteurs hormonaux, inéligibilité ou refus de la chimiothérapie...).

### **Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne en monothérapie**

A l'inscription, l'évaluation du trastuzumab en monothérapie chez les patientes déjà prétraitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, reposait sur les données issues d'une étude non comparative conduite chez 222 patientes<sup>23</sup>. Après un

suivi médian de 2,8 ans, le pourcentage de réponse globale a été de 18% avec une durée médiane de réponse de 9,1 mois.

Dans ce dossier de réévaluation le laboratoire a déposé les résultats d'une étude non interventionnelle dont l'objectif était de collecter des données d'efficacité et de tolérance chez 70 patientes ayant reçu le trastuzumab dans le cadre du programme d'accès précoce en Allemagne entre novembre 1999 et octobre 2000<sup>14</sup>. Après une durée médiane de traitement de 12 semaines, sur les 62 patientes évaluables atteintes d'un cancer du sein métastatiques HER2+ en échec à au moins une ligne de chimiothérapie, 2 réponses complètes et 10 réponses partielles ont été observées, soit un pourcentage de réponse globale de 19%. Le temps médian jusqu'à progression après un suivi de plus de 4 ans a été de 12 semaines et la médiane de survie globale de 68 semaines.

Au total, la très faible qualité méthodologique des études disponibles dans cette indication ne permet pas de quantifier l'apport du trastuzumab en monothérapie en troisième ligne de traitement du cancer du sein métastatique. Par ailleurs, plus de quinze années après la mise sur le marché du trastuzumab, les patientes actuellement traitées pour un cancer du sein HER2+ métastatique ont toutes reçues dès la première ligne du trastuzumab. D'après les recommandations, en cas de progression tumorale après une ou plusieurs lignes de traitement, il est préconisé de maintenir une thérapie ciblée anti-HER2. Le trastuzumab en monothérapie ne fait cependant pas partie des options thérapeutiques généralement recommandées à ce stade de la maladie<sup>7,6</sup>.

### **Tolérance**

Les données de tolérance du trastuzumab, quelle que soit son indication, confirment le profil de tolérance déjà connu pour cette spécialité. Les principales préoccupations restant la toxicité cardiaque, les réactions d'hypersensibilité, l'hématotoxicité (neutropénie fébrile en particulier), et les événements indésirables pulmonaires.

## **09.5 Programme d'études**

Plusieurs études évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab en association sont en cours :

### **Étude VELVET (M027782) :**

Étude clinique de phase II non comparative évaluant l'association trastuzumab/pertuzumab/vinorelbine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2+ non traité au préalable (échéance : Q3 2016).

### **Étude PERTAIN (M027775) :**

Étude clinique de phase II, randomisée, comparant en ouvert l'efficacité et la tolérance de la triple association trastuzumab/pertuzumab/inhibiteur de l'aromatase à la double association trastuzumab/inhibiteur de l'aromatase chez des patientes atteinte d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2+ RH+ non traité au préalable (échéance : Q3 2016).

### **Étude PERUSE (MO28047) :**

Étude clinique non comparative évaluant l'association trastuzumab/pertuzumab/taxane en première ligne de traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé HER2+ (échéance : Q4 2016).

### **Étude PHEREXA (MO22324) :**

Étude clinique de phase III, randomisée, comparant l'association trastuzumab + capécitabine avec ou sans pertuzumab chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ ayant progressé après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab en situation métastatique (échéance : Q2 2016).

### **Étude B029159 :**

Etude clinique de phase III non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance du pertuzumab en association au trastuzumab (sous-cutané) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatiques ou localement récidivant (échéance : 2019).

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>4 5 6 7</sup>

---

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend notamment de l'intervalle libre entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique, la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2, du site des localisations métastatiques.

Si au stade métastatique la tumeur surexprime HER2, il est préconisé d'instaurer en 1<sup>ère</sup> intention l'association pertuzumab/trastuzumab/taxane (docétaxel de préférence). En présence de récepteurs hormonaux, une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase en particulier) en association avec le trastuzumab voire seule peut être préconisée dans certaines situations (atteinte métastatique osseuse uniquement, forte expression des récepteurs hormonaux, inéligibilité ou refus de la chimiothérapie...).

En cas de progression de la maladie pendant ou après un traitement de première ligne ayant comporté une thérapie ciblée anti-HER2, il est recommandé de maintenir un traitement anti-HER2 et de privilégier un traitement par KADCYLA (trastuzumab emtansine) en monothérapie.

Si la progression de la maladie est constatée pendant ou après un traitement de seconde ligne et au-delà, il est recommandé de maintenir un traitement anti-HER2. La monothérapie par trastuzumab emtansine doit être proposée si la patiente ne l'a pas reçu en deuxième ligne de traitement. Sinon, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables sans toutefois pouvoir les hiérarchiser (lapatinib/capécitabine, lapatinib/trastuzumab et trastuzumab/capécitabine). Le trastuzumab en monothérapie n'est plus mentionné dans les recommandations à ce stade de la maladie.

### **Place de HERCEPTIN dans la stratégie thérapeutique :**

- HERCEPTIN dans le cadre d'une association à un taxane et au pertuzumab est un traitement de première intention dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+.
- HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase peut dans certaines situations être un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.
- HERCEPTIN en monothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenue des nouvelles alternatives thérapeutiques désormais disponibles.

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

## 011.1 Service Médical Rendu

### 11.1.1 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association à un taxane

- ▀ Le cancer du sein métastatique est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/événements indésirables est important.
- ▀ Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.
- ▀ HERCEPTIN utilisé avec un taxane reste un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans le cadre d'une association avec le pertuzumab.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, son poids sur la santé publique est de ce fait majeur. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant d'un traitement par HERCEPTIN dans cette indication est modéré en raison de la plus forte mortalité associée.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique 2004, plan cancer).

Les résultats aujourd'hui disponibles confirment l'apport du trastuzumab sur la survie globale notamment des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+. Par ailleurs, au vu des résultats de l'étude CLEOPATRA montrant un bénéfice supplémentaire de l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/taxane en termes de survie sans progression (gain absolu de 6,1 mois) et sur la survie globale (HR= 0,62 [0,51 ; 0,75], il peut être attendu un impact important de cette trithérapie sur la morbi-mortalité. Cependant, la transposabilité de ces résultats est non assurée compte tenu d'une part, des caractéristiques des patientes incluses (bon état général, faible proportion de patientes ayant bénéficié d'un traitement par trastuzumab en situation adjuvante) et d'autre part, du caractère restrictif des critères de non-inclusion de l'essai. En l'absence de donnée, l'impact sur l'organisation du système des soins ne peut être quantifiable. HERCEPTIN apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, les données disponibles confirment que la spécialité HERCEPTIN présente un intérêt de santé publique faible en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer du sein HER2+ métastatique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN est important dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :**

- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
- en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

La Commission rappelle la nécessité d'ajouter le pertuzumab à l'association HERCEPTIN/taxane en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+.

### 11.1.2 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase

- ▮ Le cancer du sein métastatique est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/événements indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase peut être un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans certaines situations (refus ou contre-indication à la chimiothérapie, atteinte métastatique osseuse uniquement...).

#### ▮ Intérêt de santé publique :

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, son poids sur la santé publique est de ce fait majeur. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant d'un traitement par HERCEPTIN dans cette indication est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique 2004, plan cancer).

Au vu des données disponibles, issues principalement de l'étude pivot TAnDEM dont la transposabilité n'est pas assurée, et compte tenu du nombre très restreints de patientes susceptibles de recevoir en pratique HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase, il n'est pas attendu de cette association d'impact sur la morbi-mortalité.

HERCEPTIN n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au total, les données disponibles confirment que la spécialité HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase ne présente pas un intérêt de santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN est important dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.**

### 11.1.3 Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne en monothérapie

- ▮ Le cancer du sein métastatique est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/événements indésirables est faible.
- ▮ Il existe des alternatives.
- ▮ HERCEPTIN en monothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

#### ▮ Intérêt de santé publique :

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente chez les femmes, son poids sur la santé publique est de ce fait majeur. Celui correspondant à la population, plus restreinte, relevant d'un traitement par HERCEPTIN dans cette indication est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique 2004, plan cancer).

Au vu des données disponibles, issues d'études non comparatives, l'impact de HERCEPTIN en monothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne n'est pas établi. HERCEPTIN dans cette indication n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Au total, HERCEPTIN en monothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne ne présente pas un intérêt de santé publique.

**Compte tenu du caractère désormais obsolète de cette indication dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique HER2 positif, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN en monothérapie est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.**

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### 11.2.1 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association à un taxane

HERCEPTIN en association à un taxane et au pertuzumab apporte, comme PERJETA, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif non pré-traité.

### 11.2.2 Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association à un inhibiteur de l'aromatase

En raison de l'absence de donnée dans les situations où l'hormonothérapie pourrait être utilisée en première intention, la Commission considère que HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif.

### 11.2.3 Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne en monothérapie

Sans objet.

## 011.3 Population cible

La population de HERCEPTIN est celle des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ non traités au préalable pour leur maladie métastatique.

En 2012, 48 763 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés en France<sup>1</sup>. Environ 20 à 30% des cancers du sein localisés évolueraient vers un stade métastatique et 5% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique<sup>26</sup>, soit entre 12 191 et 17 067 nouveaux cas par an. La surexpression de HER2 concerne environ 30% des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé en France<sup>27 28</sup>, soit entre 3 657 et 5 121 nouveaux patients par an.

**Au total, la population cible de HERCEPTIN dans le cancer du sein métastatique HER2+ est au maximum de 5 121 nouveaux patients par an.**

---

<sup>26</sup> Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon.

<sup>27</sup> Kantar Health. Baromètre réalisé sur 253 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 positif actuellement traitées par Trastuzumab / chimiothérapie (hors essais cliniques), dont 149 en 1ère ligne. Juin 2011.

<sup>28</sup> Press MF et al. Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. J Clin Oncol. 2002;20(14):3095-105.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de HERCEPTIN, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé ;
- en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ;
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab

et aux posologies de l'AMM.

La Commission rappelle cependant la nécessité d'ajouter le pertuzumab à l'association HERCEPTIN/taxane en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+.

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas » et aux posologies de l'AMM.

#### ► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au 9.5 dès lors qu'elles seront disponibles.