

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique non évaluable dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein localement avancé ou mesurant plus de 2 cm de diamètre

L'essentiel

- ▶ HERCEPTIN a l'AMM dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif localement avancé (y compris inflammatoire) ou mesurant plus de 2 cm de diamètre, en association à une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement adjuvant avec HERCEPTIN.
- ▶ Compte tenu de l'absence de transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique et de l'absence d'impact démontré sur la survie globale dans cet essai pivot, l'apport thérapeutique de HERCEPTIN dans cette nouvelle indication n'est pas évaluable.
- ▶ L'association concomitante trastuzumab/anthracycline expose à une augmentation du risque cardiaque.

Indication préexistante

- HERCEPTIN était déjà indiqué dans : le cancer gastrique métastatique, le cancer du sein métastatique HER2 positif, le cancer du sein précoce HER2 positif après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, après une chimiothérapie adjuvante, en association à une chimiothérapie adjuvante.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Une chimiothérapie néoadjuvante (avant chirurgie) est recommandée dans le cancer du sein inflammatoire et localement avancé. Elle augmente le taux de conservation mammaire par réduction de la taille tumorale pour les tumeurs de grande taille et permet une résection optimale en cas de sein inflammatoire.
Une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline et de taxane est recommandée en cas de cancer du sein localisé invasif ou inflammatoire.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
HERCEPTIN peut être ajouté à la chimiothérapie néoadjuvante si le cancer du sein est HER2 positif localement avancé (y compris inflammatoire) ou mesurant plus de 2 cm de diamètre. Il peut être poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant. Cependant, l'association concomitante de trastuzumab/anthracycline expose à une augmentation du risque d'altération cardiaque.

Données cliniques

Une étude randomisée ouverte a comparé l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie), poursuivi en monothérapie en tant que traitement adjuvant (après la chirurgie) *versus* cette même chimiothérapie administrée uniquement en phase néoadjuvante, chez 231 patientes atteintes d'un cancer du sein non prétraité, localement avancé ou inflammatoire et surexprimant HER2 (HER2 positif).

- L'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie néo-adjuvante, poursuivi en traitement adjuvant (HER2+TC), a augmenté, par rapport à une chimiothérapie néo-adjuvante seule (HER2+C) :
 - la survie sans événements : 51 % vs 40 %, soit un gain absolu de 11 % ($p = 0,0275$) ;
 - le pourcentage de réponse histologique complète au niveau du sein : 44,3 % vs 26,7 % soit un gain absolu de 17,6 % ($p = 0,005$) ;

– le pourcentage de réponse histologique complète totale (sein et ganglions) : 40,0 % vs 20,7 %, soit un gain absolu de 19,3 % ($p = 0,001$).

L'ajout de trastuzumab n'a pas modifié la survie globale à 3 ans : 85 % vs 78 % ($p = 0,055$).

- Toutefois, la chimiothérapie utilisée dans cette étude, incluant le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile) est discutable. En effet, si ce protocole était acceptable il y a dix ans, la chimiothérapie de première ligne actuellement recommandée dans le traitement adjuvant et néoadjuvant du cancer du sein au stade localisé est à base de taxane et d'anthracycline.

Par ailleurs, le schéma d'administration de trastuzumab concomitant à l'anthracycline dans cette étude n'est pas recommandé selon le résumé des caractéristiques du produit dans le cancer du sein localisé et est proscrit du fait d'une possible potentialisation de la toxicité cardiaque.

De ce fait, l'utilisation de trastuzumab dans le cadre du traitement néoadjuvant ne s'envisagerait que selon un schéma séquentiel avec les anthracyclines et non de façon concomitante, comme c'était le cas dans cette étude. Par conséquent, la transposabilité des résultats de cette étude n'est pas assurée.

- Au cours de la période pré-chirurgicale, les événements indésirables de grades 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) ont été des affections de la peau et du tissu sous-cutané (15,7 % dans le groupe HER2+TC vs 11,6 % dans le groupe HER2+C) et des affections gastro-intestinales (3,5 % vs 11,6 %).

- Au total 32 événements indésirables graves ont été rapportés chez 20 patientes (principalement neutropénies, neutropénies fébriles et pancytopenies) : 10,4 % chez des patientes HER2+TC vs 7,1 % des patientes HER2+C.

Lors de la période post-chirurgicale, la fréquence des événements de grade 3 ou 4 a été comparable entre les groupes de traitement (environ 10 % dans chaque groupe). Au total, 9 événements indésirables graves ont été rapportés chez 8 patientes (8 événements indésirables chez 7 patientes du groupe HER2+TC et 1 événement indésirable chez 1 patiente du groupe HER2+C).

- Événements cardiaques – Au cours de la période pré-chirurgicale, une réduction de la FEVG < 10 points par rapport à l'inclusion a été observée plus fréquemment dans le groupe HER2+TC que dans le groupe HER2+C (69,0 % vs 59,6 %). Après un suivi de 24 mois, la FEVG était comparable quel que soit le traitement reçu : 60 % dans le groupe HER2+TC et 61 % dans le groupe HER2+C.

Conditions particulières de prescription

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HERCEPTIN est important dans le cancer du sein précoce HER2 positif localement avancé (y compris inflammatoire) ou mesurant plus de 2 cm de diamètre, en association à une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement adjuvant avec HERCEPTIN.
- En l'état actuel du dossier et compte tenu de l'absence d'impact de ce médicament sur la survie globale, du choix non adapté de la chimiothérapie mise en œuvre dans l'essai pivot, de l'administration concomitante d'anthracycline à HERCEPTIN (ce qui n'est pas recommandé) et donc d'une absence de transposabilité des données obtenues, la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu** de HERCEPTIN dans cette nouvelle indication n'est pas évaluable.
- 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 ».

