

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 11 mai 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 (anticorps monoclonal)
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 précoce HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée), - 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.

SMR	Important.
ASMR	<p>Traitement adjuvant : Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données cliniques disponibles confirmant l'apport du trastuzumab, en termes de survie sans maladie et de survie globale dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ - et sa toxicité cardiaque, <p>la Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie adjuvante puis poursuivi en monothérapie d'entretien, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réséqué.</p> <p>Traitement néoadjuvant : Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'impact du trastuzumab sur la survie globale lorsqu'il est utilisé en néoadjuvant, - les nouvelles données ne permettant pas d'évaluer l'apport du trastuzumab dans le cadre d'un traitement néoadjuvant, - et le bénéfice potentiel, mais non démontré, du trastuzumab en termes d'accès à la chirurgie conservatrice, <p>la Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie néoadjuvante puis poursuivi en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+.</p> <p>Forme sous cutanée : HERCEPTIN 600 mg/5 ml (voie sous cutanée) est un complément de gamme de la formulation intraveineuse qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HERCEPTIN 150 mg/ 15 ml (voie intraveineuse).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	HERCEPTIN, en association à la chimiothérapie, est un traitement de première intention en adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein HER2+.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28/08/2000 (procédure centralisée) Extensions d'indications : <ul style="list-style-type: none">- 22/05/2006 : traitement adjuvant du cancer du sein précoce ;- 20/04/2011 : modification du libellée d'AMM ;- 19/12/2011 : traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce. 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/15 ml (IV) et HERCEPTIN 600 mg/5 ml (SC) dans le cancer du sein précoce, objet du présent avis.

La spécialité HERCEPTIN 150 mg/15 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 25/06/2011 (Journal Officiel du 1^{er} 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 (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi", "Pharmacodynamie").

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 (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi", "Pharmacodynamie").

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 (cf "Mises en garde, Précautions d'emploi", "Pharmacodynamie"). »

04 POSOLOGIE

HERCEPTIN 150 mg/15 ml (IV) :

« *Cancer du sein précoce*

Administration hebdomadaire et toutes les trois semaines

Pour une administration toutes les trois semaines, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin 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.

Pour une administration hebdomadaire en association avec le paclitaxel après une chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, la dose de charge initiale recommandée de Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée de Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines. »

HERCEPTIN 600 mg/5 ml (SC) :

« La dose recommandée de la formulation sous-cutanée de Herceptin est de 600 mg, quel que soit le poids corporel du patient. Aucune dose de charge n'est requise. Cette dose doit être administrée par voie sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes, toutes les trois semaines. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Avec une incidence estimée à 54 062 nouveaux cas par an en 2015, le cancer du sein représente la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,5%) et serait à l'origine de 19% des décès féminins liés à un cancer^{1 2}.

Le traitement de première intention du cancer du sein précoce réside dans la chirurgie parfois associée à de la radiothérapie et à un traitement systémique adjuvant (après le geste chirurgical) selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux³. La surexpression des récepteurs HER2 est un facteur de mauvais pronostic justifiant généralement la mise en place d'un traitement adjuvant systématique quel que soit le stade de la tumeur réséquée^{4 5}.

En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie. Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait^{6 7}.

Une chimiothérapie par doxorubicine/cyclophosphamide suivi de paclitaxel en association au trastuzumab fait partie des protocoles les plus utilisés en situation néoadjuvante comme adjuvante dans le cancer du sein précoce HER2+. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, toutefois ils sont systématiquement associés, de façon séquentielle ou concomitante, à un traitement par trastuzumab. En cas de tumeur exprimant également des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie (néo)adjuvante doit être également instaurée : par tamoxifène plus ou moins agonistes de la GnRh chez les patientes non ménopausées et de préférence par inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées^{6 7}.

L'ajout du trastuzumab aux protocoles de chimiothérapie (néo)adjuvante a sensiblement amélioré le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, en augmentant leur survie sans maladie et leur survie globale. Toutefois, une récurrence ou une évolution de la maladie vers un stade avancé est généralement observé chez 20 à 30% des patientes chez qui il persiste un besoin thérapeutique.

¹ 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

² INCa. Les cancers en France – Edition 2014. Janvier 2015.

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

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer 2016, consulté en janvier 2016.

⁵ E Senkus et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 suppl 5; V8-V30

⁶ RPC NICE SAINT-PAUL de VENCE 2011 : les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire). Oncologie 2011; 13: 658-80

⁷ Sikov WM et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer: rationale, pretreatment evaluation, and therapeutic options. Literature review, UpToDate. Septembre 2015.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En situation néoadjuvante et/ou adjuvante d'un cancer du sein précoce HER2+, les recommandations préconisent d'instaurer une chimiothérapie par anthracycline suivie d'une bithérapie taxane/trastuzumab. D'autres protocoles peuvent être proposés selon les caractéristiques de la tumeur et de la patiente, toutefois ils sont systématiquement associés au trastuzumab de façon concomitante ou séquentielle 4-5.

Le pertuzumab (PERJETA) dispose d'une AMM dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce, toutefois étant indiqué uniquement en association au trastuzumab, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Les autres thérapies ciblant HER2 (trastuzumab emtansine, lapatinib) ne disposent d'une AMM et ne font pas l'objet de recommandations pour être utilisé à la place du trastuzumab dans ces indications.

06.2 Autres technologies de santé

Néant.

► Conclusion

Dans la mesure où le trastuzumab doit systématiquement être associé aux différents protocoles utilisés en situation (néo)adjuvant du cancer du sein précoce, HERCEPTIN n'a pas de comparateur cliniquement pertinent dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Indications	PRISE EN CHARGE
En traitement adjuvant	Australie, Nouvelle-Zélande, Japon, USA et tous les pays de l'Union Européenne sauf Bulgarie, Chypre, Malte.
En traitement néoadjuvant	Australie, USA et tous les pays de l'Union Européenne sauf Belgique, Croatie, Chypre, Espagne, Chypre, Malte, Portugal. (<i>Evaluation en cours en Italie, Pologne et République Tchèque</i>).

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

Date de l'avis (motif de la demande)	04/10/2006
Indication	Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	En complément du traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant HER2, Herceptin apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle.

Date de l'avis (motif de la demande)	09/01/2013
Indication	Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein précoce HER2 positif 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.
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	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 dans cette étude ce qui n'est pas recommandé et donc d'une absence de transposabilité des données obtenues, la Commission considère que l'ASMR de HERCEPTIN dans cette extension d'indication n'est pas évaluable.

Date de l'avis (motif de la demande)	02/04/2014 (inscription de la forme sous-cutanée)
Indication	Toutes les indications de HERCEPTIN (cf. RCP).
SMR (libellé)	Le service médical rendu par HERCEPTIN sous-cutanée (SC) est important.
ASMR (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

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

- d'une étude clinique, randomisée, dont l'objectif était de comparer en ouvert l'efficacité, en termes de survie sans maladie, de trois protocoles de chimiothérapie adjuvante dont 2 associés à un traitement par trastuzumab (étude BCIRG)⁸ ;
- d'une étude clinique randomisée, dont l'objectif était de comparer en ouvert deux protocoles de chimiothérapie néoadjuvante en association au trastuzumab (étude Z1041)⁹ ;
- des données actualisées des études pivots HERA¹⁰, NCCTG N9831 et NSABP-31¹¹, et NOAH¹² déjà évaluées par la Commission ;

⁸ Slamon D et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011; 365:1273-83.

⁹ Buzdar AU et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1317-25

¹⁰ Goldhirsh A et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382:1021-8

¹¹ Perez EA et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol 2014; 32:3744-52

¹² Gianni L et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol 2014; 15: 640-47

- des données actualisées de l'étude HannaH, déjà évaluée par la Commission, dont l'objectif était de démontrer la non infériorité du trastuzumab sous-cutané (600 mg/ 5 ml) par rapport à la forme intraveineuse (150 mg/15 ml) ;
- d'une étude observationnelle rétrospective dont l'objectif était de décrire les pourcentages de survie sans maladie et de survie globale jusqu'à 4 ans de suivi de patientes traitées par trastuzumab en situation adjuvante¹³ ;
- et de deux méta-analyses : l'une regroupant uniquement les études ayant évalué le trastuzumab en situation adjuvante¹⁴ et l'autre regroupant les études ayant évalué le trastuzumab en situation néoadjuvante et adjuvante¹⁵ ;

Les résultats issus d'une analyse rétrospective visant à comparer deux cohortes historiques (une cohorte de patientes traitées par chimiothérapie adjuvante uniquement et une cohorte de patientes traitées par chimiothérapie adjuvante et trastuzumab)¹⁶ ne seront pas détaillés dans cet avis en raison du faible niveau de preuve de cette analyse.

09.1 Efficacité

9.1.1 Traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+

9.1.1.1 Rappel des données précédemment examinées

L'évaluation du trastuzumab pour son inscription (*cf.* avis du 04/10/2006) reposait principalement sur les résultats de l'étude HERA et de l'analyse groupée des études NCCTG N9831 et NSABP-31 rappelés ci-dessous.

► Etude HERA¹⁷

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, réalisée chez 5 090 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué ayant reçu au minimum 4 cycles de chimiothérapie (néo)adjuvante +/- radiothérapie. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité d'un traitement par trastuzumab après une chimiothérapie adjuvante versus l'absence de traitement.

Les patientes ont ainsi été randomisées en trois groupes :

- le groupe « trastuzumab 1 an » a reçu du trastuzumab à la fin du dernier cycle de chimiothérapie pendant 1 an (8mg/kg puis 6mg/kg toutes les 3 semaines, posologie de l'AMM) ;
- le groupe « trastuzumab 2 ans » a reçu du trastuzumab à la fin du dernier cycle de chimiothérapie pendant 2 an (8mg/kg puis 6mg/kg toutes les 3 semaines, posologie de l'AMM) ;
- le groupe comparateur non traité par trastuzumab.

Environ 57% des patientes avaient une atteinte ganglionnaire et la moitié (50%) avait une tumeur qui exprimait également des récepteurs hormonaux. La majorité des patientes (94%) avait reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline et 49% étaient traités par hormonothérapie concomitante.

¹³ Bonifazi M et al. Long term survival of HER2-positive early breast cancer treated with trastuzumab-based adjuvant regimen: a large cohort study from clinical practice. *The Breast* 2014; 23:573-78

¹⁴ Yin W et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2011; 6:e21030

¹⁵ Moja L et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 4: CD006243

¹⁶ Vici P et al. Outcomes of HER2-positive early breast cancer patients in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras: a real-world multicenter observational analysis. *The RETROHER study. Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 599-607

¹⁷ Définie comme le temps jusqu'à rechute locorégionale ou à distance, cancer du sein controlatéral, second cancer primaire ou décès.

Résultats déjà examinés¹⁸ :

Seuls les résultats intermédiaires après un suivi médian de 12,5 mois comparant le groupe trastuzumab 1 an et le groupe comparateur étaient disponibles lors de l'évaluation initiale.

A cette date, le pourcentage de survie sans maladie (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe trastuzumab 1 an que dans le groupe comparateur : 92,5% versus 87,1% HR=0,54 IC95% = [0,44 ; 0,67].

La supériorité d'un traitement adjuvant par trastuzumab 1 an versus l'absence de traitement a également été retrouvée sur des critères de jugement secondaires :

- survie sans récurrence : 93,3% versus 87,7% HR=0,51 IC 95% = [0,40 ; 0,64]
- survie sans récurrence à distance : 94,2% versus 89,1% HR=0,49 IC95% = [0,38 ; 0,63]
- survie globale (données à 2 ans de suivi) : 59 décès (3,5%) versus 90 décès (5,3%) : HR= 0,66 IC95% = [0,47 ; 0,91].

Suite à cette analyse intermédiaire, certaines patientes (n=884, 52,1%) du groupe comparateur ont bénéficié d'un traitement adjuvant par trastuzumab.

► Analyse groupée des études NCCTG N9831 et NSABP-31

Il s'agit de deux études de phase III, randomisées, qui avaient pour objectif de comparer en ouvert plusieurs protocoles de chimiothérapies adjuvantes en association ou non au trastuzumab.

- La première étude (NCCTG N9831), réalisée chez 2 788 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué sans atteinte ganglionnaire, a comparé trois groupes de traitement :
 - groupe 1 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel toutes les semaines ;
 - groupe 2 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel toutes les 3 semaines et trastuzumab (*séquentiel*) pendant 52 semaines ;
 - groupe 3 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel toutes les 3 semaines et trastuzumab (*concomitant au paclitaxel*) pendant 52 semaines
- La deuxième étude (NSABP-31), réalisée chez 2 043 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué avec atteinte ganglionnaire, a comparé trois groupes de traitement :
 - groupe 1 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel toute les 3 semaines
 - groupe 2 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de paclitaxel toute les 3 semaines et trastuzumab (*concomitant au paclitaxel*) pendant 52 semaines.

Dans les deux études, la posologie du trastuzumab était de 2 mg/kg une fois par semaine, après une dose de charge à 4 mg/kg, pour une durée totale de traitement de 1 an (posologie de l'AMM).

A l'inscription, seule l'analyse intermédiaire groupée de ces deux études était disponibles. Cette analyse a exclu le groupe 2 de l'étude NCCTG N9831, où le trastuzumab a été administré de façon séquentielle à la chimiothérapie et a donc porté sur 3 351 patientes (1 672 dans le groupe trastuzumab et 1 679 dans le groupe comparateur). Environ 52% des patientes de ces deux études recevaient une hormonothérapie concomitante.

Résultats déjà examinés¹⁹ :

Après un suivi médian de 2 ans, le pourcentage de survie sans maladie (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe trastuzumab que dans le groupe comparateur : 92% versus 84,5% HR=0,48 IC95% = [0,39 ; 0,59].

Le bénéfice de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie adjuvante a également été retrouvée sur des critères de jugement secondaires et notamment sur :

- la survie globale : 62 décès (3,7%) versus 92 décès (5,5%) HR=0,67 IC95% = [0,48 ; 0,93] ;
- et la survie sans rechute métastatique : 90,4 % versus 81,5 % HR = 0,47 IC95% = [0,37 ; 0,61].

¹⁸ Piccart-Gebhart MJ et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 20; 1659-72.

¹⁹ Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1673-84.

Seule l'incidence des métastases cérébrales comme première rechute a été plus élevée dans le groupe trastuzumab (33/90) que dans le groupe comparateur (15/174).

9.1.1.2 Nouvelles données

► Actualisation des données issues des études pivots

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données finales de l'étude HERA et de l'analyse groupée des études NCCTG N9831 et NSABP-31 :

Etude HERA¹⁰ :

Ces données obtenues après un suivi médian de 8 ans, soit 7 années supplémentaires, suggèrent le maintien du bénéfice d'un traitement adjuvant par trastuzumab séquentiel à la chimiothérapie en termes de :

- survie sans maladie : 71,2% versus 64,8% HR = 0,76 IC95= [0,67 ; 0,86] ;
- survie globale : 83,9% versus 77,4% HR = 0,76 IC95% = [0,65 ; 0,88] ;

Aucune différence entre le groupe trastuzumab 1 an et trastuzumab 2 ans n'a été mise en évidence sur ces critères d'efficacité.

Pour rappel, ces données ont été obtenues après l'amendement du protocole pour permettre l'utilisation du trastuzumab en adjuvant dans le groupe comparateur (n=884, 52,1%).

Etudes NCCTG N9831 et NSABP-31¹¹ :

Ces données obtenues après un suivi médian de 8 ans, soit 6 années supplémentaires, suggèrent le maintien du bénéfice d'un traitement adjuvant par trastuzumab concomitant à la chimiothérapie en termes de :

- survie sans maladie : 77,2 % versus 65,5 % HR = 0,61 IC95= [0,54 ; 0,69] ;
- survie globale : 86,9 % versus 79,4 % HR = 0,64 IC95% = [0,55 ; 0,74] ;

Pour rappel, ces données ont été obtenues après que le protocole ait été amendé pour permettre l'utilisation du trastuzumab en adjuvant dans le groupe comparateur (n=413, 20%).

► Etude BCIRG-0068

A l'inscription, cette étude n'avait pas été prise en compte car portant sur une association (trastuzumab, docétaxel et carboplatine) alors non autorisée. Le libellé d'AMM concernant le traitement adjuvant par trastuzumab a été modifié le 20/04/2011 et mentionne désormais cette nouvelle association thérapeutique.

Il s'agit d'une étude clinique comparative, randomisée, en ouvert, réalisée chez 3 222 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité, en termes de survie sans maladie, de trois protocoles de chimiothérapie adjuvante, dont 2 associés à un traitement par trastuzumab :

- groupe 1 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de docétaxel toute les 3 semaines seul (N=1 073) ;
- groupe 2 : doxorubicine, cyclophosphamide suivi de docétaxel toute les 3 semaines en association au trastuzumab pendant 52 semaines (N=1 074) ;
- groupe 3 : docétaxel, carboplatine en association au trastuzumab pendant 52 semaines (N=1 074).

Après une dose de charge 4 mg/kg, le trastuzumab a été administré à la posologie de 2 mg/kg une fois par semaine, pendant le traitement concomitant à la chimiothérapie puis à la posologie de 6 mg/kg toutes les trois semaines, pour une durée totale de traitement par trastuzumab de 1 an (posologie de l'AMM).

Résultats :

Un total de 3 222 patientes a été inclus dans cette étude ; elles étaient âgées de moins de 50 ans dans plus de 53% des cas. Environ 71% des patientes avaient eu un envahissement ganglionnaire. La plus part des patientes avaient reçu une radiothérapie (67%) et la moitié était traitée par hormonothérapie concomitante.

Après un suivi médian de 65 mois (5,4 ans), le pourcentage de survie sans maladie (critère de jugement principal) ainsi que le pourcentage de survie globale (critère de jugement secondaire) ont été plus élevés dans les groupes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant par rapport au groupe traité par chimiothérapie seule. En revanche, aucune différence sur ces critères n'a été observée entre les groupes 2 et 3 (HR non disponible dans la publication) cf. tableau 1 pour l'ensemble des résultats.

Tableau 1 : pourcentages de survie sans maladie et de survie globale dans l'étude BCIRG-006

	Groupe 1 (comparateur) N=1 073	Groupe 2 N= 1 074	Groupe 3 N= 1 074
% de survie sans maladie	75%	84%	81%
HR : 1 versus 2	0,64 p<0,001 (intervalle de confiance non disponible)		
HR : 1 versus 3	0,75 p=0,04 (intervalle de confiance non disponible)		
% de survie globale	87%	92%	91%
HR : 1 versus 2	0,63 p<0,001 (intervalle de confiance non disponible)		
HR : 1 versus 3	0,77 p=0,004 (intervalle de confiance non disponible)		

► Méta-analyse¹⁴

Le laboratoire a fourni une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué. Un total de 6 études cliniques ayant répondu aux critères de sélection a été retenue dans cette publication : il s'agit des études HERA, NCCTG N9831, NSABP-31, BCIRG-006 ainsi que deux autres études non évaluées par la Commission :

- l'étude clinique finHer, randomisée, ayant comparé, en ouvert, l'efficacité d'un traitement adjuvant par vinorelbine ou docétaxel +/- trastuzumab suivi par fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide (FEC)²⁰. Seul le sous-groupe des patientes avec un cancer du sein HER2+, randomisées pour recevoir ou non du trastuzumab en concomitant avec la vinorelbine ou le docétaxel, a été inclus dans cette méta-analyse (n=231) ;
- l'étude PACS 04, randomisée, ayant comparé, en ouvert, l'efficacité de deux protocoles de chimiothérapie adjuvante : fluorouracil, épirubicine et cyclophosphamide (FEC) versus épirubicine et docetaxel²¹. Seul le sous-groupe des patientes avec un cancer du sein HER2+, randomisées pour recevoir ou non du trastuzumab en séquentiel à la chimiothérapie, a été inclus dans la méta-analyse (N=528).

Résultats :

Ces résultats sont à interpréter avec précaution et donnés à titre informatif dans la mesure où cette méta-analyse regroupe des protocoles de chimiothérapie très différents et n'a pas pris en compte les résultats finaux de l'étude HERA (date de publication = 2009).

- *Survie sans maladie*

La méta-analyse de ces études suggère une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs : OR=0,69 IC95% = [0,59 ; 0,80]. Ce bénéfice a été retrouvé lorsque le trastuzumab a été administré de façon concomitante à la chimiothérapie (OR=0,65 IC95% = [0,49 ; 0,85] ainsi que de façon séquentielle (OR=0,74 IC95% = [0,65 ; 0,83]).

- *Survie globale*

La survie globale a été significativement améliorée dans les groupes traités en adjuvant par trastuzumab par rapport aux groupes comparateurs : OR=0,78 IC95%= [0,68 ; 0,90]. On note

²⁰ Joensuu H et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. J Clin Oncol 2009; 27: 5685-92

²¹ Spielmann M et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. J Clin Oncol 2009; 27: 6129-34

toutefois que si ce gain est retrouvé lorsque le trastuzumab a été administré de façon concomitante à la chimiothérapie (OR=0,69 IC95%= [0,58 ; 0,83]), la méta-analyse suggère l'absence de différence lorsque le trastuzumab est administré de façon séquentielle à la chimiothérapie (OR=0,86 IC 95% = [0,73 ; 1,01]).

► **Etude observationnelle Bonifazi M et al.**¹³

Il s'agit d'une étude observationnelle, non comparative, rétrospective, réalisée à partir de la base de données médico-administrative d'une région italienne (Lombardie). Son objectif était de décrire les pourcentages de survie sans maladie et de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans, des patientes traitées par trastuzumab en situation adjuvante. Ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque les critères de sélection de l'étude ne permettent pas de s'assurer que l'ensemble des patientes sélectionnées aient reçu du trastuzumab en situation strictement adjuvante.

Un total de 2 046 patientes a été identifié comme ayant reçu du trastuzumab en situation adjuvante pour le traitement d'un cancer du sein entre 2006 et 2009.

Après un suivi médian de 2,6 ans, le pourcentage de survie sans maladie dans cette cohorte rétrospective, a été de 93,9% à un an, de 85,8% à 2 ans, de 79,4% à 3 ans et de 75,0% à 4 ans. Le pourcentage de survie globale a été de 98,7% à 1 an, de 85,8% à 2 ans, de 79,4% à 3 ans et de 75,0% à 4 ans.

9.1.2 Traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce HER2+

9.1.2.1 Rappel des données déjà évaluées

A l'inscription, l'évaluation du trastuzumab dans le traitement néoadjuvant du cancer du cancer du sein précoce HER2+ reposait principalement sur l'étude NOAH et l'étude Budzar *et al.* (cf. avis de transparence du 09/01/2012) rappelées ci-dessous.

► **Etude NOAH**²²

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ajout du trastuzumab en traitement concomitant à une chimiothérapie néoadjuvante et poursuivi en monothérapie en tant que traitement adjuvant versus cette même chimiothérapie administrée uniquement en phase néoadjuvante, chez 231 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ non prétraité, localement avancé ou inflammatoire.

Une cohorte observationnelle de patientes atteintes de cancer du sein ne surexprimant pas HER2 et recevant la même chimiothérapie néoadjuvante que les patientes des groupe HER2+ a été incluse dans l'étude. Les résultats de cette cohorte ne seront pas détaillés dans le présent avis.

Les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif ont été randomisées en deux groupes :

- groupe trastuzumab a reçu une chimiothérapie néoadjuvante associée à du trastuzumab suivi de trastuzumab en monothérapie adjuvante,
- groupe comparateur a reçu uniquement une chimiothérapie néoadjuvante.

Le protocole de chimiothérapie était similaire quel que soit le groupe de traitement : 3 cycles de doxorubicine associés au paclitaxel toutes les 3 semaines, suivis de 4 cycles de paclitaxel toutes les 3 semaines puis de 3 cycles de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracile (CMF).

Résultats déjà examinés :

A l'issue d'un suivi médian de 3,2 ans, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante et poursuivi en traitement adjuvant a amélioré, par rapport à une chimiothérapie néoadjuvante seule :

²² Gianni L et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010; 375: 377-84

- la survie sans maladie (critère de jugement principal) : 40% versus 51% HR=0,65 IC95% = [0,44 ; 0,96] ;
- le pourcentage de réponse histologique complète au niveau de la tumeur primitive : 44,3% versus 26,7% (p<0,001) ;
- le pourcentage de réponse histologique complète totale (sein et ganglions) : 40,0% versus 20,7% (p<0,001) ;

En revanche, la survie globale à 3 ans n'a pas différée entre les deux groupes de traitement : 85% versus 78% HR= 0,59 IC95% = [0,35 ; 1,02].

Environ 85% (n=98/115) des patientes du groupe trastuzumab et 74% (n=86/116) des patientes du groupe comparateur ont eu une chirurgie à la suite du traitement néoadjuvant. La mastectomie a concerné 31,6% des patientes du groupe trastuzumab et 39,5% des patientes du groupe comparateur.

► **Etude Buzdar *et al.***^{23 24}

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du trastuzumab administré de façon concomitante à une chimiothérapie néoadjuvante (4 cycles de paclitaxel et suivie 4 cycles de FEC = 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) versus cette même chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, résécable et non inflammatoire.

Les patientes du groupe trastuzumab ont débuté ce traitement à la dose de 4 mg/kg puis de 2 mg/kg par semaine, dès le premier cycle de chimiothérapie néoadjuvante et l'ont poursuivi jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie néo-adjuvante (soit 24 semaines au maximum).

Résultats déjà examinés :

Le protocole de l'étude prévoyait d'inclure 164 patientes, cependant le recrutement dans le groupe chimiothérapie seule a été arrêté après l'inclusion de la 42^{ème} patiente suite à l'obtention de résultats issus d'une analyse intermédiaire montrant un pourcentage de réponse histologique complète (critère de jugement principal) plus élevé dans le groupe trastuzumab que dans le groupe comparateur : 65,2% vs 26,3% (p=0,02). L'analyse du critère de jugement secondaire de survie sans maladie avec un suivi médian de 36,1 mois, a suggéré un pourcentage de survie sans maladie de 100% dans le groupe trastuzumab en association à la chimiothérapie néoadjuvante versus 85,3% dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule (p=0,041).

Vingt-deux patientes supplémentaires ont été incluses dans une cohorte additionnelle non randomisée, et traitées par trastuzumab en association à la chimiothérapie néo-adjuvante. Dans cette cohorte additionnelle, le pourcentage de réponse histologique complète a été de 54,5%.

9.1.2.2 Nouvelles données

► **Actualisation des données de l'étude NOAH**¹²

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données actualisées de l'étude pivot NOAH après l'amendement du protocole pour permettre l'utilisation du trastuzumab en adjuvant dans le groupe comparateur (n=19, 16%). Ces données, obtenues après un suivi médian de 5,4 ans, suggèrent un maintien du bénéfice de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante puis poursuivi en monothérapie adjuvante sur le pourcentage de survie sans maladie : 58% versus 43% HR = 0,64 IC95% = [0,44 ; 0,93] sans gain sur la survie globale : 74% versus 63% HR=0,66 IC95% = [0,43 ; 1,01].

²³ Buzdar AU et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85

²⁴ Buzdar AU et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. Clin Cancer Res 2007;13: 228-33.

► Etude Z10419

Il s'agit d'une étude clinique, randomisée, réalisée chez 282 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ localement avancé (tumeur > 2 cm ou au moins un ganglion envahi). Cette étude avait pour objectif de comparer, en ouvert, deux protocoles de chimiothérapie néoadjuvante associées au trastuzumab :

- dans le groupe « traitement séquentiel » : les patientes ont reçu : 4 cycles de FEC-75 suivis de 4 cycles de paclitaxel + trastuzumab ;
- dans le groupe « traitement concomitant » : les patientes ont reçu 4 cycles de paclitaxel + trastuzumab suivis de 4 cycles de FEC-75 + trastuzumab.

En date du 12/05/2013, soit 18 mois après la fin des inclusions, les pourcentages de réponse complète au niveau de la tumeur primitive (critère de jugement principal) ont été similaires, quel que soit le groupe étudié : 56,5% versus 54,2 % : OR = 0,90 IC95% = [0,55 ; 1,49].

Les pourcentages de réponse complète dans les ganglions mammaires et axillaires (critère de jugement secondaire) ont également été comparables entre les deux groupes de traitement (48,3% versus 46,7%). Parmi les patientes ayant eu une intervention chirurgicale (n=268, 96%), la mastectomie a concerné 62,3% des patientes du groupe traitement séquentiel et 60,8% des patientes du groupe traitement concomitant. Aucune donnée de survie n'est disponible dans cette étude.

9.1.3 Méta-analyse des données de HERCEPTIN en adjuvant ou néoadjuvant¹⁵

Le laboratoire a fourni une revue de la littérature réalisée par la Cochrane collaboration dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résécable ou réséqué. Huit études cliniques ayant répondu aux critères de sélection ont été retenues dans cette revue de la littérature, toutes ces études ont déjà été évaluées par la Commission ou dans ce présent avis : études HERA, NCCTG N9831, NSABP-31, BCIRG-006, BCIRG-006, Z1041 finHer et PACS04.

Méta-analyse de ces 8 études :

- *Survie sans maladie*

La méta-analyse des études montre une amélioration de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu le trastuzumab en néoadjuvant et/ou adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs : OR=0,60 IC95% = [0,50 ; 0,71]. Ce bénéfice a été retrouvé lorsque le trastuzumab a été administré de façon concomitante à la chimiothérapie (OR=0,54 IC95% = [0,44 ; 0,67] ou de façon séquentielle (OR=0,71 IC95% = [0,53 ; 0,95]).

- *Survie globale*

La survie globale a été significativement améliorée dans les groupes traités par trastuzumab en néoadjuvant et/ou adjuvant (concomitant ou séquentiel) par rapport aux groupes comparateurs : OR=0,66 IC95%= [0,57 ; 0,77]. On note toutefois que si le bénéfice est retrouvé lorsque le traitement a été administré de façon concomitante à la chimiothérapie (OR=0,64 IC95%= [0,53 ; 0,76]), la méta-analyse suggère l'absence de différence en termes de survie globale lorsque le trastuzumab est administré de façon séquentielle à la chimiothérapie (OR=0,85 IC 95% = [0,43 ; 1,67]).

9.1.4 Données sur HERCEPTIN 600 mg/5 ml sous-cutané

9.1.4.1 Rappels des données déjà évaluées

La Commission a évalué une étude randomisée, en ouvert, visant à démontrer la non infériorité de la forme sous-cutanée de trastuzumab par rapport à la forme intraveineuse chez 596 femmes atteintes d'un cancer du sein HER2+ précoce en situation (néo)adjuvante (étude HannaH, cf. avis de transparence du 02/04/2014).

Critère principal de pharmacocinétique évalué lors de la pré-dose du cycle 8 :

Le ratio de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles (Cmin SC/Cmin IV) a été égal à 1,33 (IC90% : [1,24 ; 1,44]). La limite inférieure de l'intervalle de confiance étant de 1,24, la non-infériorité du groupe trastuzumab SC par rapport au groupe trastuzumab IV a donc été démontrée d'un point de vue pharmacocinétique.

Les analyses en sous-groupes de la Cmin ont montré que le poids de la patiente n'avait pas d'impact sur les résultats, confirmant qu'une dose unique de trastuzumab SC est appropriée.

Critère principal clinique (pCR) évalué à l'issue de 8 cycles de traitement :

Le pourcentage de réponse pathologique complète a été de 45,4% IC 95% [39,2% ; 51,7%] pour les patientes du groupe trastuzumab SC versus 40,7% IC 95% [34,7% ; 46,9%] pour celles du groupe trastuzumab IV avec une différence absolue (pCR SC-pCR IV) de 4,7 points en faveur du groupe trastuzumab SC.

La limite inférieure de l'IC à 97,5% de la différence des réponses complètes histologiques entre les deux groupes étant de -4, la non-infériorité du groupe trastuzumab SC par rapport au groupe trastuzumab IV a donc été démontrée en termes d'efficacité mesurée par la pCR.

9.1.4.2 Actualisation des données

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données (non publiées) actualisées de cette étude après 3 ans de suivi médian. Cette nouvelle analyse, prévue au protocole, ne modifie pas les analyses du critère principal pharmacocinétique et du critère principal clinique, mais documentent la survie sans maladie et la survie globale (critères de jugement secondaires) des patientes.

Après un suivi médian de 3 ans, la survie sans maladie n'a pas différée entre les deux groupes de traitement : 73% dans le groupe IV versus 76% dans le groupe SC : HR = 0,95 IC95% = [0,69 ; 1,30]. Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie globale : 90% versus 92% HR = 0,76 IC95% = [0,44 ; 1,32].

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%).

9.2.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Dysfonctionnement cardiaque Réactions liées à l'administration Toxicité hématologique Oligohydramnios Troubles pulmonaires
Risques importants potentiels	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
Informations manquantes	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 ² de docétaxel versus 100 mg/m ²

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/de prescription

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 adjuvant du cancer du sein précoce

L'évaluation du trastuzumab dans cette indication à l'inscription, reposait sur trois études cliniques, randomisées, en ouvert, qui avaient pour objectif de mettre en évidence la supériorité de l'association trastuzumab/chimiothérapie adjuvante versus la chimiothérapie adjuvante seule. Dans ces trois études, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante a été supérieur, en termes de survie sans maladie (critère de jugement principal), à la chimiothérapie seule. Ce gain d'efficacité a été retrouvé, que le trastuzumab ait été administré de façon séquentielle à la chimiothérapie (étude HERA¹⁸) : 92,5% versus 87,1% HR=0,54 IC95% = [0,44 ; 0,67] ou de façon concomitante à la chimiothérapie (études NCCTG N9831 et NSABP-31¹⁹) : 92% versus 84,5% HR=0,48 IC 95% = [0,39 ; 0,59].

Les résultats de ces trois études sont en faveur d'une amélioration de la survie globale (critère de jugement secondaire).

Les données actualisées de ces études^{10, 11}, déposées par le laboratoire pour cette réévaluation, suggèrent le maintien la supériorité de l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante après 8 années de suivi et ce malgré l'amendement des protocoles pour permettre à l'ensemble des patientes incluses de recevoir le trastuzumab en adjuvant.

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a également déposé une étude clinique randomisée, réalisée chez 3 222 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué dont l'objectif était de comparer, en ouvert, trois protocoles adjuvant⁸ :

- groupe 1 : doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel
- groupe 2 : doxorubicine + cyclophosphamide puis docétaxel + trastuzumab (52 semaines) ;
- groupe 3 : docétaxel + carboplatine + trastuzumab (52 semaines)

A l'issu d'un suivi médian de 65 mois, le pourcentage de survie sans maladie (critère principal de jugement) a été plus élevé dans les groupes ayant reçu du trastuzumab (84% et 81%) que dans le

groupe n'en n'ayant pas reçu (75%). La survie globale (critère de jugement secondaire) a également été améliorée dans les groupes traités par trastuzumab (92% et 91%) par rapport au groupe comparateur (87%). En revanche aucune différence n'a été mise en évidence sur ces critères entre le groupe 2 (schéma thérapeutique généralement recommandé en première intention) et le groupe 3 (schéma thérapeutique sans anthracycline).

Au total, les nouvelles données disponibles, ainsi que la méta-analyse de l'ensemble des études cliniques évaluant le trastuzumab en association à une chimiothérapie (séquentielle ou concomitante)¹⁴ dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce, confirment l'apport du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante sur la survie sans maladie et de survie globale.

Traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce

A l'inscription, l'évaluation de l'efficacité du trastuzumab en traitement néoadjuvant (avant la chirurgie) reposait principalement sur les résultats d'une étude randomisée, en ouvert, réalisée chez 231 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résécable non traité au préalable²². L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante (traitement concomitant), poursuivi en monothérapie adjuvante versus la chimiothérapie néoadjuvante seule. Le protocole de chimiothérapie était similaire quel que soit le groupe de traitement : doxorubicine+paclitaxel puis paclitaxel seul puis CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile). A l'issue d'un suivi médian de 3,2 ans, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante, poursuivi en monothérapie adjuvante a amélioré, par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante seule :

- la survie sans maladie (critère de jugement principal) : 40% versus 51% HR=0,65 IC95% = [0,44 ; 0,96] ;
- le pourcentage de réponse histologique complète totale (sein et ganglion) : 40,0% versus 20,7% (p<0,001)

Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie globale (85% versus 78%, HR=0,59 IC 95% = [0,35 ; 1,02]).

Les données actualisées de ces études¹², après l'amendement des protocoles pour permettre à l'ensemble des patientes incluses de recevoir le trastuzumab en adjuvant, suggèrent le maintien du bénéfice de l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie néoadjuvante sur la survie sans maladie (58% versus 43%) sans gain en survie globale (74% versus 63%) après 5,4 années de suivi médian. Parmi les patientes ayant eu une chirurgie (86%), une mastectomie a été effectuée dans 31,6% des cas dans le groupe traité par trastuzumab contre 39,5% dans le groupe comparateur.

Les résultats d'une autre étude^{23,24}, randomisée, en ouvert, sont concordants avec ceux de l'étude NOAH ; le pourcentage de réponse histologique complète (critère de jugement principal) du groupe traité par trastuzumab en association à une chimiothérapie néoadjuvante (paclitaxel puis 5-fluorouracile/épirubicine/cyclophosphamide) a été supérieur à celui du groupe traité par chimiothérapie seule : 65,2% versus 26,3% (p=0,02).

La Commission avait regretté l'utilisation du protocole CMF dans l'étude pivot NOAH qui ne fait plus l'objet de recommandations en première intention dans le cancer du sein précoce. Le manque de transposabilité des résultats avait également été relevé puisque l'utilisation concomitante du trastuzumab et des anthracyclines n'est pas recommandée dans le RCP et n'est pas réalisée en pratique courante en raison de possible potentialisation de leur cardiotoxicité. De plus, les patientes du groupe comparateur n'ont pas reçu de traitement adjuvant, pourtant recommandé en cas de surexpression HER2 limitant à nouveau la transposabilité des résultats de l'étude.

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé une publication issue d'une étude clinique randomisée, en ouvert, réalisée chez 282 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résécable. L'objectif était de comparer les deux protocoles néoadjuvant suivant 9:

- 5-fluorouracile/épirubicine/cyclophosphamide suivi de paclitaxel + trastuzumab ;
- paclitaxel + trastuzumab suivi de 5-fluorouracile/épirubicine/cyclophosphamide + trastuzumab ;

Aucune différence en terme de réponse histologique complète au niveau de la tumeur (critère de jugement principal) n'a été mise en évidence entre ces deux groupes : 56,5% versus 54,2% OR=0,90 IC95% = [0,55 ; 1,49].

Au total, ces nouvelles données ne permettent pas de déterminer l'apport du trastuzumab dans le cadre d'un traitement néoadjuvant, puisque ayant été administré dans les deux groupes étudiés, ni de lever le doute sur les limites, en termes de transposabilité, de l'étude pivot NOAH. Aucune donnée ne documente l'efficacité d'un traitement néoadjuvant par trastuzumab en association à une chimiothérapie en termes d'accès à la chirurgie conservatrice lorsque celle-ci est initialement non réalisable, alors que c'est l'objectif d'un traitement néoadjuvant.

Tolérance

Les données de tolérance du trastuzumab, quelle que soit son indication, confirment le profil de tolérance déjà connu pour cette spécialité. Les principaux risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques sont la toxicité cardiaque, les réactions d'hypersensibilité, l'hématotoxicité (neutropénie fébrile en particulier), et les événements indésirables pulmonaires.

09.5 Programme d'études

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE 4567

La stratégie de prise en charge du cancer du sein précoce repose principalement sur la chirurgie. Lorsque la tumeur surexprime HER2, il est généralement préconisé de systématiquement instaurer un traitement adjuvant après l'intervention. Si la patiente n'est pas d'emblée éligible à une chirurgie conservatrice, un traitement néoadjuvant (avant le geste chirurgical) peut être mis en place dans l'objectif :

- de permettre une régression tumorale et rendre ainsi possible un geste chirurgical moins agressif (traitement conservateur) ou rendre possible un geste chirurgical face à une tumeur initialement non résécable ;
- et de déterminer les modalités du traitement post-opératoire en fonction de l'efficacité de celui instauré à la phase néoadjuvante.

Le traitement adjuvant comme néoadjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'antracycline suivi d'une chimiothérapie à base de taxane associée à du trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, mais sont systématiquement associés à du trastuzumab de façon concomitante ou séquentielle. A la fin du dernier cycle de chimiothérapie, le traitement par trastuzumab doit être maintenu en monothérapie d'entretien pendant 1 an. Un traitement pendant deux ans n'a pas montré de bénéfice supplémentaire (étude HERA).

Un traitement post-opératoire par radiothérapie est également préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice. Enfin, si la tumeur exprime également des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie doit être également instaurée : par tamoxifène plus ou moins agonistes de la GnRh chez les patientes non ménopausées et de préférence par inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées.

Place de HERCEPTIN dans la stratégie de prise en charge :

HERCEPTIN, en association à la chimiothérapie, est un traitement de première intention en adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein HER2+.

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Traitement adjuvant du cancer du sein précoce

- ▮ Le cancer du sein est une affection grave pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Dans l'indication du cancer précoce HER2+, il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'utilisation de HERCEPTIN.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▮ 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 (cancer du sein précoce avec surexpression de HER2) est modéré.

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 d'un traitement adjuvant par trastuzumab en termes de survie sans maladie et de survie globale chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+. L'impact de HERCEPTIN sur la morbi-mortalité dans cette indication est donc important. En l'absence de donnée, l'impact sur l'organisation du système des soins ne peut être quantifié. HERCEPTIN apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, les données disponibles confirment l'impact important de HERCEPTIN sur la santé publique dans le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2+.

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 précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée),
- 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 »

11.1.2 Traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce

- ▮ Le cancer du sein est une affection grave pouvant engager le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Dans l'indication du cancer précoce HER2+, il n'existe pas d'alternative thérapeutique à l'utilisation de HERCEPTIN.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention

▮ 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 (cancer du sein précoce avec surexpression de HER2) est modéré.

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 nouvelles données disponibles, issues d'une étude ne permettant pas de déterminer l'apport du trastuzumab dans la stratégie néoadjuvante du cancer du sein HER2+ ni de lever les doutes quant à la transposabilité de l'étude pivot (NOAH), il n'est pas attendu d'impact de HERCEPTIN sur la morbi-mortalité. Par ailleurs, aucune donnée ne documente à ce jour l'accès à la chirurgie conservatrice.

Au total, HERCEPTIN n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

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 précoce HER2 positif 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 »

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Traitement adjuvant du cancer du sein HER2+

Prenant en compte :

- les nouvelles données cliniques disponibles confirmant l'apport du trastuzumab, en termes de survie sans maladie et de survie globale dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+
- et sa toxicité cardiaque,

la Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie adjuvante puis poursuivi en monothérapie d'entretien, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réséqué.

11.2.2 Traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2+

Prenant en compte :

- l'absence de démonstration d'impact du trastuzumab sur la survie globale lorsqu'il est utilisé en néoadjuvant,
- les nouvelles données ne permettant pas d'évaluer l'apport du trastuzumab dans le cadre d'un traitement néoadjuvant,
- et le bénéfice potentiel, mais non démontré, du trastuzumab en termes d'accès à la chirurgie conservatrice,

la Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie néoadjuvante puis poursuivi en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+.

11.2.3 Forme sous cutanée

HERCEPTIN 600 mg/5 ml (voie sous cutanée) est un complément de gamme de la formulation intraveineuse qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à HERCEPTIN 150 mg/ 15 ml (voie intraveineuse).

011.3 Population cible

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

En 2015, 54 062 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés en France¹. Environ 5% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique²⁵, soit 51 039 nouveaux cas par an. Le pourcentage de surexpression de HER2 rapporté dans la littérature varie entre 10 et 30% des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce^{26 27}. En France, la surexpression de HER2 concernerait environ 12,18 % Erreur ! Signet non défini. des patientes au stade précoce, soit 6 256 nouveaux patients par an.

Au total, la population cible de HERCEPTIN dans le cancer du sein précoce HER2+ est au maximum de 7 000 nouveaux patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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),
- 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 » et aux posologies de l'AMM.

²⁵ Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon.

²⁶ Penault-Llorca F et al. Mise à jour 2014 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. Annales de Pathologie 2014 ; 34 : 352-65

²⁷ Wolff AC et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31:3997-4013