

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
27 juin 2018

trastuzumab

ONTRUZANT 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 550 8 2)

Laboratoire MSD

Code ATC	L01XC03 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« <u>Cancer du sein</u> <u>Cancer du sein métastatique</u> Ontruzant est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant 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 antérieures doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux doivent également être en échec d'une hormonothérapie, à moins que ce traitement ne leur convienne 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 présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux, non traitées précédemment par le trastuzumab. <u>Cancer du sein précoce</u> Ontruzant est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein précoce HER2 positif : • après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée). • après une chimiothérapie adjuvante comportant la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel. • en association à une chimiothérapie adjuvante composée de docétaxel et de carboplatine. • en association avec une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un

	traitement adjuvant par Ontruzant chez les patients présentant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. Ontruzant 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. <u>Cancer gastrique métastatique</u> Ontruzant est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou le 5-fluoro-uracile et le cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Ontruzant ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2, définie par un score IHC2+ et confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par un score IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15/11/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription hospitalière et prescription par spécialiste (cancérologie, oncologie médicale). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen dans toutes ses indications validées par l'AMM.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC03 trastuzumab

02 CONTEXTE

ONTRUZANT est un biosimilaire¹ d'HERCEPTIN 150 mg qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée dans toutes les indications d'HERCEPTIN.

ONTRUZANT doit être administré **par voie intraveineuse**, comme la spécialité de référence HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (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) et inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005)).

Il convient de noter qu'HERCEPTIN dispose d'une présentation supplémentaire, permettant une administration sous-cutanée (HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable (SC)).

03 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES²

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de trastuzumab (ONTRUZANT) par rapport à la biothérapie trastuzumab de référence (HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.)) par voie intraveineuse a été démontrée dans une étude d'équivalence pharmacocinétique en dose unique de phase I chez 108 volontaires sains.

La similarité clinique d'ONTRUZANT par rapport à HERCEPTIN a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité (étude de phase III SB3-GC-BC contrôlée, randomisée, en double

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

² EPAR ONTRUZANT. Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

aveugle) chez 875 patientes adultes ayant un cancer du sein précoce HER2 positif au stade localement avancé, qui a comparé ONTRUZANT par rapport à HERCEPTIN par voie intraveineuse, en association à une chimiothérapie néoadjuvante, puis en traitement adjuvant seul. Le taux de réponse pathologique complète (pCR) à l'issue de la période néo-adjuvante (critère principal de jugement) a été de 51,7% dans le groupe ONTRUZANT et 42% dans le groupe HERCEPTIN dans la population PP (différence absolue en termes de taux de pCR égale à 10,7% (IC 95% 4,13% ; 17,26%) (marge d'équivalence prédéfinie [-13% ; +13%]). L'analyse dans la population ITT montre une différence absolue en termes de taux de pCR égale à 9,86% (IC 95% 3,41% ; 16,31%).

La tolérance d'ONTRUZANT, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle d'HERCEPTIN.

Au final, le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre HERCEPTIN et ONTRUZANT faite dans le cancer du sein précoce permettait d'extrapoler l'AMM d'ONTRUZANT aux autres indications d'HERCEPTIN^{2,3}.

³ Pour mémoire, un biosimilaire peut bénéficier d'une extrapolation à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence si cela est justifié par des preuves scientifiques montrant leur comparabilité (qualité, préclinique et clinique). Plus précisément, parmi les conditions nécessaires :

- la démonstration de la similarité clinique (en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité) dans une indication considérée comme suffisamment sensible pour détecter une différence d'efficacité si elle existe entre le biosimilaire et le biomédicament de référence et
- le mode d'action doit être similaire dans les différentes indications
- le rapport bénéfice/risque est similaire dans les différentes indications.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

04.1 Service Médical Rendu

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

Le service médical rendu par ONTRUZANT est identique à celui d'HERCEPTIN dans chacune de ses indications, à savoir important dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de la monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique où le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Dans ce cas, les chimiothérapies antérieures doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux doivent également être en échec d'une hormonothérapie, à moins que ce traitement ne leur convienne pas. Cette conclusion de SMR insuffisant prend en compte le caractère désormais obsolète de cette indication dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique HER2 positif.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de la monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, où la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, ONTRUZANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (ASMR V).