



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mars 2008

HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/1 flacon de 15 ml (CIP: 562 103-7)

Laboratoire ROCHE

trastuzumab

Liste I

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.

Date de l'AMM (centralisée) : 28 août 2000 - Rectificatifs d'AMM : 10 juin 2004 - 22 octobre 2004 - 28 avril 2005 - 22 mai 2006 (extension au traitement adjuvant) – 24 avril 2007 (extension d'indication à évaluer).

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « 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 »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

trastuzumab

1.2. Indications

« Cancer du sein métastatique

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.

c) en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

d) 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 en situation adjuvante

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).

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir RCP). »

1.3. Posologie

« Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement par HERCEPTIN. Le traitement ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique.

Administration en association à un inhibiteur de l'aromatase.

Dans l'étude pivot, 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, se reporter au RCP de l'anastrozole ou des autres inhibiteurs de l'aromatase).

Dose de charge :

La dose de charge initiale de Herceptin préconisée est de 4 mg/kg de poids corporel.

Doses suivantes :

La dose hebdomadaire de Herceptin recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel, et débute une semaine après l'administration de la dose de charge.

Durée du traitement : Herceptin doit être administré jusqu'à la progression de la maladie. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC03	trastuzumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- les cytotoxiques indiqués dans le cancer du sein métastatique : anthracyclines, agents alkylants, antimétabolites et alcaloïdes.
- anticorps monoclonal : AVASTIN (bevacizumab)
- hormonothérapie : anti-aromatases, anti-œstrogènes et progestatifs.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance d'Herceptin en association à l'anastrozole en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique ont été évaluées dans une étude¹ contrôlée versus anastrozole seul, randomisée, ouverte, chez 208 patientes post-ménopausées ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 et hormono-sensible.

Le critère principal était la survie sans progression définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'une progression documentée ou du décès.

Les critères secondaires étaient :

- le taux de bénéfice clinique défini comme une maladie stable pendant au minimum 6 mois, ou une réponse complète ou partielle.
- la survie globale définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès (ou la censure).
- la durée de la réponse : définie comme le nombre de jours entre la date de la première réponse complète ou partielle jusqu'à la progression de la maladie ou du décès (ou la censure).
- le taux de survie à deux ans définie comme l'estimation de la survie à 2 ans par la technique de Kaplan-Meier.
- le temps jusqu'à la réponse défini comme le nombre de jours entre la date de la randomisation et la survenue de la première réponse (complète ou partielle)
- le temps jusqu'à progression défini comme le temps entre la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie ou du décès lié à la maladie
- le taux de réponse globale (réponse partielle et réponse complète)
- la tolérance

Critères d'inclusion :

- patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (diagnostic histologique ou cytologique) éligibles à une hormonothérapie par anastrozole
- âge ≥ 18 ans
- patientes post-ménopausées
- récepteurs hormonaux ER+ et/ou PgR+
- HER2+ (sur-expression +++ testée par ICH, confirmée par un laboratoire central ou sur-amplification déterminée par FISH)
- FEVG $\geq 50\%$
- NFS $>3,0 \times 10^9/L$, neutrophiles $>1,5 \times 10^9/L$; plaquettes $>100 \times 10^9/L$; hémoglobine >9 g/dL ; transaminases hépatiques $<2,5$ limite supérieure (<5 si métastase hépatique) et créatinine sérique $<1,5$ limite supérieure
- ECOG 0 ou 1
- maladie mesurable ou évaluable

1 Etude BO16216

Résultats :

L'analyse ITT a porté sur 207 patientes (une patiente n'a pas reçu de traitement) : 103 dans le groupe association Herceptin + anastrozole et 104 dans le groupe anastrozole seul.

L'âge médian était de 56 ans dans le groupe association Herceptin + anastrozole et de 54 ans dans le groupe anastrozole seul. Les patientes de l'étude présentaient un bon état général (ECOG 0 ou 1).

Le nombre médian de site métastatique par patiente était de 2. Dans environ 44% des cas, le site métastatique était pulmonaire et dans environ 30% hépatique. L'atteinte métastatique osseuse seule a concerné 27 patientes au total.

Le temps jusqu'à progression (critère principal) a été de 4,8 mois (3,7 - 7) dans le groupe association Herceptin - anastrozole vs 2,4 mois (2 - 4,6) dans le groupe anastrozole seul, soit un gain absolu de 2,4 mois, $p=0,0016$.

Pour les critères secondaires, le pourcentage de réponse globale a été de 16,5% dans le groupe association vs 6,7% dans le groupe anastrozole seul. Le bénéfice clinique été de 42,7% dans le groupe association vs 27,9% dans le groupe anastrozole seul.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le délai et la durée de réponse. Le temps jusqu'à progression a été 4,8 mois dans le groupe association vs 2,4 mois dans le groupe anastrozole seul.

La médiane de survie n'a pas différé entre les deux groupes (28,5 mois dans le groupe association vs 23,9 mois dans le groupe anastrozole seul, $p=0,325$).

La survie estimée à 2 ans a été de 52% dans le groupe association vs 45% dans le groupe anastrozole seul.

Du fait que plus de la moitié (54%) des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base d'Herceptin après progression de leur maladie, les données de cette étude ne permettent pas de conclure sur la survie globale.

A Noter que :

- dans le groupe Anastrozole seul de cette étude, la survie sans progression a été plus courte que celle attendue : 2,4 mois contre 8,2 mois dans l'étude pivot de phase III ayant comparé anastrozole versus tamoxifène à l'origine de l'octroi de l'AMM pour l'Anastrozole (ARIMIDEX) en première ligne métastatique du cancer du sein (Bonneterre JCO 2000).

3.2. Effets indésirables

La fatigue, les vomissements et la diarrhée ont été les effets indésirables les plus fréquents (>10%) observés dans le groupe association Herceptin - anastrozole.

Dans le groupe anastrozole seul, les effets indésirables les plus fréquents ont été la fatigue et les arthralgies.

Il y a eu une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves (23% vs 6%) et des événements de grade 3-4 (25% vs 15%) dans le groupe association comparé au groupe anastrozole seul.

Dans le groupe association Herceptin - anastrozole, 24 patientes ont présenté 47 événements de grade III et 5 patientes ont présenté 5 événements de grade IV (infection du tractus respiratoire inférieur, dyspnée, hypercalcémie et ischémie myocardique)

Dans le groupe anastrozole seul, 16 patientes ont présenté 27 événements de grade III et 1 patient a présenté 2 événements de grade IV (infection du tractus respiratoire inférieur, infarctus du myocarde).

Cardiotoxicité :

Dans le groupe association Herceptin – anastrozole :

- 1 infarctus du myocarde
- 1 ischémie du myocarde suivie d'une diminution de la FEVG asymptomatique
- 1 patiente a présenté une insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe II)
- 3 patientes ont développé une insuffisance cardiaque asymptomatique (NYHA classe I)

Dans le groupe anastrozole seul :

- 1 infarctus du myocarde ayant entraîné le décès
- 1 patiente a présenté une insuffisance cardiaque congestive (NYHA classe II) après le crossover
- 1 patiente a développé une insuffisance cardiaque asymptomatique (NYHA classe I) après le crossover.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'Herceptin en association à l'anastrozole en traitement de première ligne du cancer du sein ont été évaluées dans une étude contrôlée versus anastrozole seul, randomisée, ouverte, chez 208 patientes post-ménopausées présentant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 et hormono-sensible.

Le temps jusqu'à progression (critère principal) a été de 4,8 mois (3,7 - 7) dans le groupe association Herceptin - anastrozole vs 2,4 mois (2 - 4,6) dans le groupe anastrozole seul, soit un gain absolu de 2,4 mois, $p=0,0016$.

Pour les critères secondaires, la réponse globale a été de 16,5% dans le groupe association vs 6,7% dans le groupe anastrozole seul.

Le bénéfice clinique a été de 42,7% dans le groupe association vs 27,9% dans le groupe anastrozole seul.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le délai de réponse et la durée de la réponse.

La médiane de survie n'a pas différencié entre les deux groupes (28,5 mois dans le groupe association vs 23,9 mois dans le groupe anastrozole seul, $p=0,325$).

Du fait que plus de la moitié (54%) des patientes du groupe anastrozole seul ont reçu un traitement à base de Herceptin après progression de leur maladie, les données de cette étude ne permettent pas de conclure sur la survie globale.

L'association d'Herceptin à l'anastrozole a été à l'origine d'une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves (23% vs 6%) et des événements de grade 3-4 (25% vs 15%) comparé au groupe anastrozole seul. Les principaux effets indésirables ont été cardiaques et digestifs (diarrhée).

On ne dispose pas de donnée versus Herceptin + un taxane, chimiothérapie de première ligne, considérée comme le traitement de référence chez les patientes dont la tumeur surexprime HER2 et ceci indépendamment du statut hormonal.

Par ailleurs, la Commission note qu'au regard des recommandations actuelles 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.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du sein métastatique est important. Celui concernant la sous-population susceptible de bénéficier du trastuzumab dans cette extension d'indication (patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, ménopausées, ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab et non éligibles à la chimiothérapie) est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein constitue un besoin de santé publique.

Au vu des résultats de l'étude dont la transposabilité n'est pas assurée, et compte tenu du nombre restreints de patientes susceptibles de recevoir en pratique l'association trastuzumab + inhibiteur de l'aromatase, il n'est pas attendu de cette association un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité liée au cancer du sein métastatique par rapport à la prise en charge actuelle. Herceptin, dans le cadre de cette extension d'indication, n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Herceptin dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend :

- du délai entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique,
- de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2,
- du type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale),
- de l'état général de la patiente,
- du type de traitement adjuvant.

En l'absence de facteurs de mauvais pronostic et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de 1^{ère} ligne est l'hormonothérapie.

En présence de facteurs de mauvais pronostic, le traitement de 1^{ère} ligne est la chimiothérapie. Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.

En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement de 1^{ère} ligne recommandé est le trastuzumab, en association au paclitaxel ou au docétaxel et ceci indépendamment du statut hormonal.^{2 3}

Chez les patientes post-ménopausées, atteintes d'un cancer du sein métastatique à localisation osseuse seule et ayant des récepteurs hormonaux positifs, avec surexpression tumorale de HER2, HERCEPTIN associée à un anti-aromatase représente une nouvelle option. En l'absence de données, la place de cette association vis à vis de la chimiothérapie reste à déterminer.

4.4. Population cible

L'estimation de la population cible tient compte :

- d'une part, de la limitation de la population cible d'Herceptin en association à un antiaromatase aux seules patientes ayant un cancer du sein métastatique diagnostiqué d'emblée ce qui exclut celles au stade métastatique après une évolution d'un cancer localisé⁴.

- d'autre part, de la place de cette association dans la stratégie thérapeutique qui est limitée aux patientes présentant une atteinte métastatique osseuse.

En 2000, le nombre de cas incidents de cancer du sein a été de 42 000⁵. Le nombre de cas survenant chez des femmes ménopausées peut être approché par le nombre de cas touchant les femmes de plus de 50 ans : 32 000.

En tenant compte d'un taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein de 2,4% par an, on peut estimer en 2005 à 36 000 le nombre de cas incidents de cancer du sein chez la femme ménopausée.

Le cancer du sein au stade métastatique d'emblée est diagnostiqué dans 5% à 15% des cas⁶ (soit 1 800 à 5 400 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique en 2005).

Le taux moyen de récepteurs hormonaux (RH+) dans la population des femmes atteintes d'un cancer du sein étant de l'ordre de 80%,^{7 8} on peut estimer entre 1 440 et 4 320 le nombre de femmes ménopausées (RH+) ayant un cancer du sein métastatique d'emblée.

Le gène HER2 est exprimé dans 20% à 30% des cas⁹.

Nous ne disposons pas de données précises sur l'incidence des métastases osseuses uniques. Néanmoins, selon une étude de marché TNS Health Care 2005, environ 7% des patientes atteintes de cancers métastatiques HER2+/HR+ seraient traitées par un inhibiteur de l'aromatase seul.

Sur ces bases, la population cible d'Herceptin dans cette extension d'indication serait de 20 à 90 patientes par an.

2 Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

3 National Cancer Institut Recommandations. Breast Cancer Treatment (WWW.cancer.gov/ date de mise à jour : 02/01/2008)

4 car les patientes auraient eu Herceptin dans le cadre du traitement adjuvant

5 « Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2002 », INVS, octobre 2003

6 Francim/ enquête FNCLCC

7 Mann GB et al. Reliance on hormone receptor assays of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Aug 1;23(22):5148-54.

8 Colozza M, Larsimont D, Piccart MJ. Progesterone receptor testing: not the right time to be buried. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3867-8

9 Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ: HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. Breast Cancer Res Treat 52 (1-3): 65-77, 1998

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.