

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

9 janvier 2013

HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon en verre de 15 ml (CIP : 562103-7)

Laboratoire ROCHE

DCI	trastuzumab
Code ATC (année)	L01XC03 (Anticorps monoclonal)
Motif de l'examen	Inscription dans une extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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	Le service médical rendu par HERCEPTIN est important dans son indication de l'AMM.
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les recommandations de bonne pratique clinique préconisent la chimiothérapie néo-adjuvante (à base d'anthracyclines et de taxanes) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce (i.e. non métastatique) et recommandent l'adjonction du trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif dès la phase néo-adjuvante (avant la chirurgie) du traitement.</p> <p>L'association concomitante trastuzumab - anthracycline sur laquelle repose cette préconisation soulève la question d'une potentialisation du risque de toxicité cardiaque et d'une absence de transposabilité des résultats de l'essai en pratique courante (schéma concomitant versus un schéma séquentiel pour lequel, les données ne sont pas disponibles).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 19 décembre 2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.

Classification ATC	2011 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01X : Autres antinéoplasiques L01XC : Anticorps monoclonal L01XC03 : trastuzumab
--------------------	---

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

Herceptin est indiqué dans le traitement du 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 docetaxel, 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 du cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1)..»
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel et le carboplatine.
- **en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.**

Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Cancer gastrique métastatique

Herceptin 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 au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1). »

03 POSOLOGIE

« 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. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement du cancer du sein, l'objectif d'un traitement néo-adjuvant est de réduire la taille de la tumeur afin de la rendre opérable et d'optimiser les chances de conservation mammaire lors de la chirurgie. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

L'amplification du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) présente dans 15 à 25% des tumeurs mammaires est un marqueur d'agressivité tumorale. Ainsi, la surexpression d'HER2 est donc reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic et fait partie des critères décisionnels pour le choix du traitement du cancer du sein.

Il n'y a pas de médicament autre que trastuzumab qui cible les cancers du sein surexprimant HER2.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM et ciblant spécifiquement HER2.

Les alternatives disponibles sont représentées par les cytotoxiques utilisés indépendamment du statut HER2.

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent de HERCEPTIN.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne	Demande en cours	
UK	oui	Population AMM
Italie	oui	Population AMM
Allemagne	oui	Population AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- une étude pivot MO16432 (NOAH)¹ analysée ci-après.

ainsi que deux études dites « supportives » :

- étude Buzdar et al^{2,3} qui est résumée dans ce document

- étude GeparQuattro ayant comparé l'ajout d'Herceptin à une chimiothérapie néoadjuvante versus cette même chimiothérapie seule entre deux groupes de patientes HER2+ et HER2-.

En raison, de la différence entre les groupes comparés, cette étude ne permet pas de tirer de conclusion sur l'apport d'HERCEPTIN chez les patientes HER2+ ; par conséquent, elle ne sera pas retenue.

07.1 Efficacité

Etude pivot MO16432 (NOAH)

Etude de phase III randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'ajout de HERCEPTIN à une chimiothérapie néo-adjuvante (avant la chirurgie) et poursuivi en monothérapie en tant que traitement adjuvant (après la chirurgie) versus cette même chimiothérapie administrée uniquement en phase néoadjuvante, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein non prétraité, localement avancé ou inflammatoire et surexprimant HER2 (HER2 positif).

Les patientes présentant un cancer du sein HER2 positif étaient randomisées :

- soit dans un groupe recevant HERCEPTIN associé à une chimiothérapie en traitement néo-adjuvant (avant la chirurgie) suivi de HERCEPTIN en traitement adjuvant (après la chirurgie) (groupe HER2+TC),

- soit dans un groupe recevant une chimiothérapie néo-adjuvante seule (groupe HER2+C).

Du fait du nombre limité de données prospectives dans le traitement néo-adjuvant du cancer du sein HER2 positif par rapport au cancer du sein HER2 négatif au moment de la mise en place de cette étude, une cohorte observationnelle de patientes atteintes de cancer du sein ne surexprimant pas HER2 (HER2 négatif) et recevant la même chimiothérapie néo-adjuvante que les patientes des groupe HER2+ a été incluse dans l'étude (groupe HER2-C). Les résultats de cette cohorte sont présentés à titre informatif.

Les patientes ont été recrutées entre juin 2002 et décembre 2005. Les données ont été collectées et analysées à la date de « cut-off » du 30 mars 2009.

Le critère de jugement principal était la survie sans événement définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de rechute (locale, régionale, distante ou contralatérale) ou de progression de la maladie documentée ou du décès (toutes causes confondues).

Les critères secondaires étaient :

- réponse histologique complète (pCR), analysée de deux manières :

a - réponse histologique complète au niveau de la tumeur primitive (bpCR⁴) défini comme le taux de patientes ne présentant pas de cellule cancéreuse dans le sein ;

¹ Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, 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. *The Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.

² Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, 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 Jun 1;23(16):3676-85.

³ Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, 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 Jan 1;13(1):228-33.

⁴ bpCR : breast pathological complete response

b - réponse histologique complète totale – sein et ganglions - (tpCR⁵) défini comme le taux de patientes ne présentant pas de cellule cancéreuse dans le sein ni dans les ganglions axillaires.

- réponse clinique globale définie comme la proportion de patientes ayant une réponse clinique complète ou partielle ;
- survie globale définie comme le nombre de jours entre la randomisation (ou la date d'inclusion pour les patientes sans surexpression de HER2) et le décès, quelle qu'en soit la cause ;
- tolérance.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- patiente atteinte d'un cancer du sein localement avancé, nouvellement diagnostiquée et n'ayant jamais reçu de traitement antinéoplasique
- âge \geq 18 ans
- score de performance ECOG \leq 1
- diagnostic histologique de tumeur du sein
- HER2+ (surexpression testée par IHC 3+ et/ou sur-amplification déterminée par FISH, confirmée par un laboratoire central) HER2- (0 ou 1+ par IHC)
- tumeur primitive T3N1 ou T4 (invasion tissulaire au niveau de la peau ou du mamelon, peau d'orange, extension dans la cavité thoracique ou carcinome inflammatoire) ou tout T avec N2-3 ou associé à un ganglion ipsilatéral supraclaviculaire
- au moins une lésion évaluable selon les critères RECIST, sauf en cas de carcinome inflammatoire (T4d)
- recherche des récepteurs hormonaux réalisée (ER et PgR⁶)

et les principaux critères de non inclusion :

- présence de métastases, à l'exception du ganglion ipsilatéral supraclaviculaire
- cancer du sein bilatéral
- traitement antérieur par chimiothérapie ou hormonothérapie ou par anti-HER2 pour une tumeur maligne
- traitement antérieur par chirurgie ou par radiothérapie pour une tumeur maligne
- antécédent de tumeur maligne ou tumeur maligne concomitante, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou d'un carcinome *in-situ* du col de l'utérus traité de manière adéquate
- patientes avec une cardiomyopathie de classe \geq II selon la classification de la New York Heart Association (NYHA)
- patientes avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $<$ 55% mesurée par ventriculographie isotopique à l'équilibre (MUGA) ou par échocardiogramme
- autres pathologies ou conditions médicales graves :
- antécédent de pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, angor, infarctus du myocarde, hypertension artérielle non ou mal contrôlée, pathologie des valves cardiaques avec un retentissement clinique ou un risque élevé d'arythmies)

Les patientes ont été randomisées (1:1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- HER2+TC : HERCEPTIN concomitamment à la chimiothérapie en traitement néo-adjuvant (avant la chirurgie) suivi de HERCEPTIN en traitement adjuvant (après la chirurgie),
- HER2+C : chimiothérapie seule en traitement néo-adjuvant (avant la chirurgie).

Un troisième groupe observationnel (HER2-C) a inclus prospectivement et selon les mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion, les patientes atteintes d'un cancer du sein ne surexprimant pas HER2 (IHC 0 ou IHC 1+), qui ont reçu la même chimiothérapie en traitement néo-adjuvant.

Dans chacun des trois groupes de traitement, les patientes ont reçu une chimiothérapie néo-adjuvante selon le protocole suivant :

⁵ tpCR : total pathological complete response

⁶ ER : récepteurs hormonaux aux œstrogènes ; PgR : récepteurs hormonaux à la progestérone

- 3 cycles de doxorubicine à la dose de 60 mg/m² associée au paclitaxel à la dose de 150 mg/m², espacés de 3 semaines ;
- suivis de 4 cycles de paclitaxel à la dose de 175 mg/m², espacés de 3 semaines ;
- suivis de 3 cycles de CMF, espacés de 4 semaines. Chaque cycle comprend l'injection de cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m² en bolus IV, de méthotrexate à la dose de 40 mg/m² en bolus IV et de 5-fluorouracile à la dose de 600 mg/m² en bolus IV à J1 et J8.

La chirurgie était programmée une fois le dernier cycle de chimiothérapie administré. Une radiothérapie était effectuée chez toutes les patientes dans les 4 semaines suivant la chirurgie.

Pour les patientes ayant une tumeur hormono-sensible, un traitement concomitant par tamoxifène à la dose quotidienne de 20 mg était instauré pour une durée de 5 ans après la chirurgie.

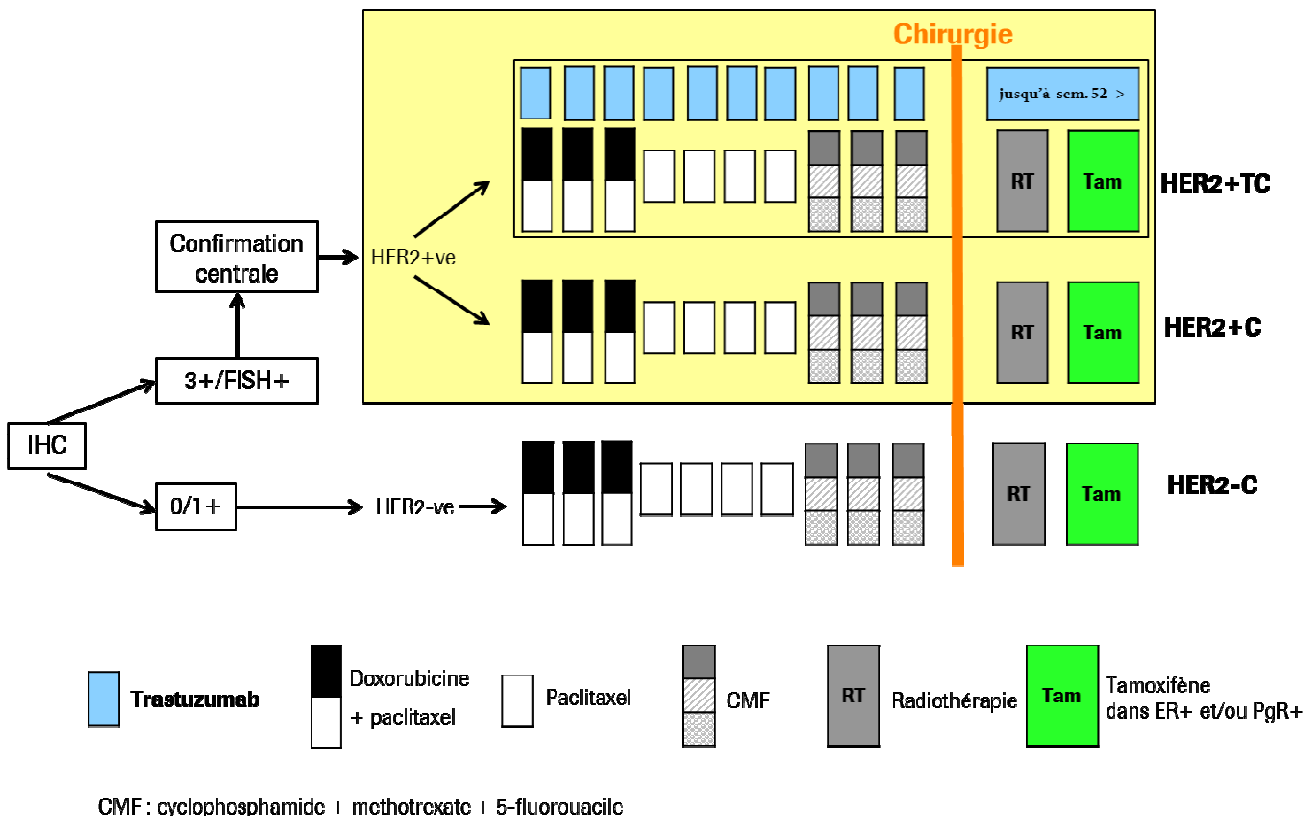
HERCEPTIN était débuté dès le premier cycle de chimiothérapie néo-adjuvante et administré jusqu'à la chirurgie. La dose initiale était de 8 mg/kg de poids corporel (en perfusion intraveineuse de 90 minutes), suivie d'une dose de 6 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) administrée toutes les 3 semaines. L'administration de HERCEPTIN était reprise à la même posologie après la chirurgie, avant ou pendant la radiothérapie, afin de compléter 1 an de traitement au total, soit 17 cycles.

Calcul du nombre de sujets :

La taille de l'échantillon a été déterminée sur la base du critère principal de survie sans événement entre les groupes HER2+TC et HER2+C. Un total de 86 événements devait être observé dans ces deux groupes pour détecter un hazard ratio (HR) de 0,545 (soit 50% dans le groupe HER2+C versus 68,5% dans le groupe HER2+TC) avec une puissance statistique de 80% et un niveau de significativité bilatéral de 5% avec un test de log rank, ce qui correspond à 116 patientes dans chaque groupe HER2+.

Parallèlement, il a été prévu d'inclure 100 patientes dans le groupe observationnel HER2-C. Les événements observés dans le groupe HER2-C ne rentraient pas dans le décompte des 86 événements nécessaires pour l'analyse de l'étude.

Figure 1 Schéma de l'étude NOAH



Résultats :

Un total de 330 patientes a été inclus.

- 115 patientes dans le groupe HER2+TC,
- 116 patientes dans le groupe HER2+C,
- 99 patientes dans le groupe HER2-C.

L'âge médian des patients était de 50 ans dans le groupe HER2+TC et de 51,5 ans dans le groupe HER2+C.

Les caractéristiques démographiques des patientes incluses étaient comparables dans les trois groupes. Les patientes ayant une tumeur HER2+ présentaient des caractéristiques cliniques comparables. Cependant, les patientes du groupe HER2+TC étaient légèrement moins nombreuses à présenter une tumeur inflammatoire que celles du groupe HER2+C (16,5% vs 20,7%).

Les patientes présentaient une FEVG médiane de 63% et une majorité d'entre elles (>65%) présentait un ECG normal.

Dans la population ITT, 84,5% (n=279) des patientes ont complété la phase de traitement néo-adjuvant :

- 88,7% (n=102) du groupe HER2+TC,
- 81,9% (n=95) du groupe HER2+C,
- 82,8% (n=82) du groupe HER2-C.

Au total, 51 patientes sont sorties prématurément de l'étude lors de la phase de traitement néo-adjuvant, dont une majorité de patientes des groupe HER2+C (n=21) et HER2-C (n=17). Les principales causes de sorties prématurées d'étude étaient la progression de la maladie (n=20) et le refus par l'investigateur ou le retrait du consentement (n=15).

A la date d'analyse, la durée médiane de suivi a été d'environ 3,8 ans :

- 45,9 mois (min : 2,1 – max : 76,8) dans le groupe HER2+TC,
- 42,1 mois (min : 0 – max : 77,5) dans le groupe HER2+C,
- 48,1 mois (min : 0,9 – max : 75,5) dans le groupe HER2-C.

Les résultats d'efficacité de la cohorte observationnelle de patientes atteintes d'un cancer du sein ne surexprimant pas HER2 et recevant la même chimiothérapie néo-adjuvante (groupe HER2-C) que les patientes des groupe HER2+ sont présentés à titre informatif dans le tableau de résultats (colonne grise).

Critère principal : survie sans évènement

La proportion de patientes ayant présenté un évènement (rechute, progression de la maladie ou décès) a été inférieure dans le groupe HER2+TC par rapport au groupe HER2+C : 40% versus 51%. (HR=0,65, IC_{95%} [0,44 ; 0,96], p =0,0275).

La majorité des évènements ont été des rechutes (31 patientes dans le groupe HER2+TC vs 43 patientes dans le groupe HER2+C) et des progressions de la tumeur (11 patientes dans le groupe HER2+TC et 12 patientes dans le groupe HER2+C). La proportion de patientes sans évènement à 3 ans a été supérieure dans le groupe HER2+TC que dans le groupe HER2+C (65% vs 52%).

Tableau 1 Résultats d'efficacité : survie sans évènement (critère principal)

	HER2+TC (N=115)	HER2+C (N=116)	HER2-C (N=99)
Nombre de patientes avec un évènement n (%)	46 (40,0)	59 (50,9)	42 (42,4)
Progression	11 (9,6)	12 (10,3)	17 (17,2)
Rechute	31 (27,0)	43 (37,1)	23 (23,2)
Décès	4 (3,5)	4 (3,4)	2 (2,0)
Différence entre les traitements			
HR		0,65	NA
IC _{95%}		[0,44 ; 0,96]	
p		0,0275	
Proportion de patientes sans évènement à 3 ans			
IC _{95%}	0,65 [0,56 ; 0,74]	0,52 [0,43 ; 0,62]	0,63 [0,53 ; 0,72]

Résultats sur les critères secondaires :

- réponse histologique complète au niveau de la tumeur primitive

La proportion de patientes ayant une réponse histologique complète au niveau de la tumeur primitive (sein) a été de 44,3% dans le groupe HER2+TC versus 26,7% dans le groupe HER2+C (p=0,005).

- réponse histologique complète totale

La proportion de patientes ayant une réponse histologique complète totale (sein et ganglions) a été de 40,0% dans le groupe HER2+TC versus 20,7%, dans le groupe HER2+C (p=0,001).

- réponse clinique globale

La proportion de patientes ayant une réponse clinique globale (réponse complète ou partielle) n'a pas différé entre les deux groupes : 72,7% dans le groupe HER2+TC versus 66,4% dans le groupe HER2+C.

- survie globale

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale à 3 ans : 85% dans le groupe HER2+TC versus 78% dans le groupe HER2+C (HR=0,59, IC95% [0,35 ; 1,02], p=0,0555).

Données sur la chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante :

Environ 80,6% des patientes ont subi une chirurgie :

- 85,2% (n=98) du groupe HER2+TC,
- 74,1% (n=86) du groupe HER2+C,
- 82,8% (n=82) du groupe HER2-C.

Parmi les 47 patientes des groupe HER2+ n'ayant pas subi de chirurgie, plus de la moitié (28/47) provenait d'un centre russe (13 dans le groupe HER2+TC et 15 dans le groupe HER2+C), dont la pratique locale ne recommandait pas la chirurgie chez les patientes présentant un œdème persistant.

La mastectomie a concerné 31,6% des patientes du groupe HER2+TC et 39,5% du groupe HER2+C.

Etude Buzdar et al.

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de HERCEPTIN administré de façon concomitante à une chimiothérapie néo-adjuvante (composée de paclitaxel et suivie de protocole FEC) versus cette même chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif, résécable et non inflammatoire.

Toutes les patientes recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante selon le protocole suivant :

- 4 cycles de paclitaxel à la dose de 225 mg/m², espacés de 3 semaines ;

- 4 cycles de FEC, comprenant l'injection de 5-FU à la dose de 500 mg/m² à J1 et J4, d'epirubicine à la dose de 75 mg/m² et de cyclophosphamide à la dose de 500 mg/m².

Les patientes du groupe HERCEPTIN débutaient ce traitement dès le premier cycle de chimiothérapie néo-adjuvante et le poursuivaient jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie néo-adjuvante (soit 24 semaines au maximum). La dose initiale de HERCEPTIN était de 4 mg/kg de poids corporel (en perfusion intraveineuse de 90 minutes), suivie d'une dose de 2 mg/kg (en perfusion intraveineuse de 30 minutes) administrée toutes les semaines.

Le protocole de l'étude prévoyait d'inclure 164 patientes. Après l'inclusion de 42 patientes, une analyse intermédiaire a été réalisée selon l'approche bayésienne compte tenu du taux élevé de réponses histologiques complètes⁷ dans le groupe HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante (65,2% vs 26,3%). Le recrutement dans le groupe chimiothérapie seule a été arrêté et 22 patientes supplémentaires ont été incluses dans une cohorte additionnelle non randomisée, et traitées par HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse histologique complète.

Résultats :

L'analyse du critère primaire de l'étude suggère un pourcentage de réponse histologique complète supérieur dans le groupe HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante comparativement au groupe chimiothérapie seule, soit 65,2% vs 26,3% (p=0,02). L'analyse du critère secondaire de survie sans maladie avec un suivi médian de 36,1 mois, a suggéré un taux de survie sans maladie estimé à 3 ans de 100% dans le groupe HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante vs 85,3% dans le groupe chimiothérapie néo-adjuvante seule (p=0,041).

Dans la cohorte additionnelle de patientes traitées par HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante (n=22), le taux de réponse histologique complète était de 54,5%. Soit, au final, un taux de réponse histologique complète chez l'ensemble des patientes traitées par HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante (n=45) de 60%. Le taux de survie sans progression à 1 an dans la cohorte additionnelle de patientes traitées par HERCEPTIN en association à la chimiothérapie néo-adjuvante était de 100%, avec un suivi médian de 16,3 mois.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

Les arrêts de traitement durant la période pré-chirurgicale a été faible et similaire entre les deux groupes comparés (0,9% dans chaque groupe).

► Les événements indésirables de grades 3-4

Au cours de la période pré-chirurgicale

Les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés (≥ 10%) ont été :

- affections de la peau et du tissu sous-cutané (15,7% dans le groupe HER2+TC et 11,6% dans le groupe HER2+C),
- affections gastro-intestinales (respectivement 3,5% dans le groupe HER2+TC et 11,6% dans le groupe HER2+C).

Au cours de la période post-chirurgicale

La proportion de patientes ayant eu au moins 1 événement indésirable de grade 3 ou 4 a été comparable selon les groupes de traitement :

- 9,8% dans le groupe HER2+TC,
- 10,0% chez les patientes du groupe HER2+C ayant bénéficié d'un traitement adjuvant par HERCEPTIN lors du cross-over,
- 8,8% dans le groupe HER2+C.

⁷ Définie comme l'absence de tumeur invasive résiduelle dans le sein et les ganglions.

► Les événements indésirables graves

Au cours de la période pré-chirurgicale

Au total, 32 événements indésirables graves ont été rapportés chez 20 patientes : 10,4% des patientes du groupe HER2+TC et 7,1% des patientes du groupe HER2+C. Il s'agissait principalement de neutropénies, de neutropénies fébriles et de pancytopenies.

Au cours de la période post-chirurgicale

Au total, 9 événements indésirables graves ont été rapportés chez 8 patientes (8 événements indésirables chez 7 patientes du groupe HER2+TC et 1 événement indésirable chez 1 patiente du groupe HER2+C).

La majorité de ces événements étaient classés dans les infections et infestations (4 patientes du groupe HER2+TC et aucune dans le groupe HER2+C).

► Les événements cardiaques :

Au cours de la période pré-chirurgicale, environ deux tiers des patientes ont présenté une réduction de la FEVG inférieure à 10 points par rapport à l'inclusion : 69,0% des patientes du groupe HER2+TC et 59,6% du groupe HER2+C.

Après un suivi de 24 mois, la FEVG était comparable quel que soit le traitement reçu : 60% (min : 40 – max : 78) dans le groupe HER2+TC et 61% (min : 50 – max : 71) dans le groupe HER2+C.

07.3 Résumé & discussion

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

L'ajout de HERCEPTIN à la chimiothérapie néo-adjuvante (avant la chirurgie) et poursuivi en traitement adjuvant (après la chirurgie) a amélioré, par rapport à une chimiothérapie néo-adjuvante seule :

- la survie sans événements (critère principal) : 40% vs 51% soit une réduction absolue de 11%
- le pourcentage de réponse histologique complète au niveau de la tumeur primitive : 44,3% vs 26,7% soit un gain absolu de 17,6%
- le pourcentage de réponse histologique complète totale (sein et ganglions) : 40,0% vs 20,7%, soit un gain absolu de 19,3%.

HERCEPTIN n'a pas modifié la survie globale à 3 ans : 85% vs 78% ($p=0,0555$).

La chimiothérapie utilisée dans l'essai NOAH incluant le protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-fluorouracile) est discutable car celle-ci pouvait être acceptable il y a dix ans, mais depuis, la pratique clinique a changé avec la recommandation d'utilisation d'une chimiothérapie de première ligne à base de taxanes et d'anthracyclines comme un standard dans le traitement adjuvant et néoadjuvant du cancer du sein au stade localisé⁸.

Par ailleurs, le schéma d'administration de HERCEPTIN, concomitant à l'anthracycline, n'est pas recommandé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cancer du sein localisé et également proscrit par les experts du fait d'une possible potentialisation de la toxicité cardiaque. De ce fait, l'utilisation de HERCEPTIN dans le cadre du traitement néoadjuvant s'envisagerait selon un schéma séquentiel avec les anthracyclines et non de façon concomitante comme cela était le cas dans l'étude pivot NOAH. Par conséquent, la transposabilité des résultats de cette étude ne peut être assurée.

Au cours de la période pré-chirurgicale, les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) ont été des affections de la peau et du tissu sous-cutané (15,7%

⁸ St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009; Ann Oncol. 2009;20(8):1319-1329; NCCN Practice Guidelines, version 3.2010)

dans le groupe HER2+TC et 11,6% dans le groupe HER2+C) et affections gastro-intestinales (3,5% dans le groupe HER2+TC et 11,6% dans le groupe HER2+C).

Lors de la période post chirurgicale, la fréquence des événements de grade 3 ou 4 a été comparable entre les groupes de traitement (environ 10% dans chaque groupe).

Une toxicité cardiaque transitoire a été observée plus fréquemment dans le groupe traité par HERCEPTIN que dans le groupe chimiothérapie seule lors de la période pré-chirurgicale (une réduction de la FEVG inférieure à 10 points par rapport à l'inclusion chez 69,0% des patientes du groupe HER2+TC vs 59,6% des patients du groupe HER2+C). Après un suivi de 24 mois, la FEVG était comparable quel que soit le traitement reçu : 60% (min : 40 – max : 78) dans le groupe HER2+TC et 61% (min : 50 – max : 71) dans le groupe HER2+C.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chimiothérapie néoadjuvante (avant le geste chirurgical) est actuellement largement reconnue dans la prise en charge du cancer inflammatoire et localement avancé. Elle permet une augmentation du taux de conservation mammaire par réduction de la taille tumorale pour les tumeurs de grande taille et une résection optimale en cas de sein inflammatoire.

Les recommandations de bonne pratique clinique notamment celles américaines du NCCN (2012) et européenne du consensus de la conférence de St-Gallen (2011) préconisent la chimiothérapie néo-adjuvante (à base d'anthracyclines et de taxanes) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localisé (invasif ou inflammatoire) et proposent l'adjonction du trastuzumab (HERCEPTIN) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif dès la phase néo-adjuvante (avant la chirurgie) du traitement avec une poursuite du trastuzumab en monothérapie comme traitement adjuvant. L'association concomitante de trastuzumab - anthracycline sur laquelle repose cette préconisation soulève la question d'une potentialisation du risque de toxicité cardiaque et d'une absence de transposabilité des résultats de l'essai en pratique courante (schéma concomitant versus un schéma séquentiel pour lequel les données ne sont pas disponibles).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ciblant spécifiquement le HER2. Les alternatives disponibles sont représentées par les cytotoxiques utilisés indépendamment du statut HER2.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du sein est majeur. Celui concernant la sous-population susceptible d'être traitée par HERCEPTIN pour un cancer du sein précoce HER2 positif est modéré.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein constitue un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le cadre des priorités du Plan Cancer.

Les données disponibles pour cette extension d'indication (étude NOAH) montrent une amélioration de la survie sans événement et du taux de réponses histologiques complètes avec HERCEPTIN par rapport à un bras contrôle traité par une chimiothérapie néo-adjuvante seule. Cependant, les schémas thérapeutiques de cette étude ne sont pas en accord avec les pratiques actuelles (le comparateur utilisé n'est plus le traitement de référence, l'association concomitante anthracycline + trastuzumab est désormais non recommandée du fait d'une possible potentialisation de la toxicité cardiaque) et des doutes subsistent concernant la qualité des données de l'essai notamment sur la toxicité cardiaque.

En conséquence, l'intérêt de santé publique de HERCEPTIN dans cette extension d'indication ne peut être évalué.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN est important 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.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

09.3 Population cible

La population cible de HERCEPTIN dans cette extension d'indication correspond aux patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif dont la tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre ou classé comme un stade localement avancée (y compris inflammatoire).

Une analyse récente des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) a été réalisée et elle a permis d'extraire l'ensemble des patientes françaises ayant subi une résection tumorale du sein non métastatique à visée thérapeutique en 2009 et recevant une chimiothérapie néo-adjuvante et/ou adjuvante. Parmi ces patientes, 17% recevaient une chimiothérapie néo-adjuvante (avant la chirurgie). Comme l'objectif d'un traitement néo-adjuvant est de réduire la tumeur afin de la rendre opérable et d'optimiser les chances de conservation mammaire lors de la chirurgie, il est légitime de considérer que ces patientes présentaient une tumeur localement avancée (y compris inflammatoire) et/ou avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

En actualisant l'estimation de la population cible de l'indication «*traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)*» donnée en 2006, avec le nombre annuel de cas incidents en France évalué récemment par l'INCa à 53 000⁹, le nombre de patientes pouvant recevoir une chimiothérapie en situation adjuvante est compris entre 36 040 et 40 280. Par conséquent, la population de patientes avec un cancer précoce du sein pouvant recevoir une chimiothérapie néo-adjuvante (avant la chirurgie) peut être estimée entre 6 127 et 6 848 en France.

La prévalence globale de la surexpression de HER2 en situation adjuvante est d'environ 12% en France¹⁰. Cependant, ce taux augmente dans le cas des tumeurs localement avancées (16% en cas d'envahissement ganglionnaire, 12,1% à 24,7% dans les tumeurs de grade SBR élevé (grades II et III respectivement)) et avec la taille de la tumeur (15,9% pour les tumeurs supérieures à 2 cm)¹⁰ Erreur ! Signet non défini. En résumé, le taux de surexpression de HER2 dans le cancer du sein précoce varie entre 12% et 25%¹¹

Au total, la population cible de HERCEPTIN dans cette modalité d'utilisation (en néo-adjuvant suivi de l'adjuvant) peut être estimée entre 735 et 1 712 patientes par an, population déjà incluse dans l'indication en situation adjuvante du cancer du sein HER2 positif de HERCEPTIN. La durée de traitement totale par HERCEPTIN dans cette modalité d'administration est identique à celle d'un traitement en situation adjuvante (1 an).

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication.

⁹ INCa. La situation du cancer en France en 2011. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, Octobre 2011.

¹⁰ Penault-Lorca et Arnould L. Le cancer du sein en adjuvant : quelles caractéristiques cliniques et histopathologiques en 2007 ? Bull Cancer 2010 ;97 (12) : 1421-1426

¹¹ Ce qui correspond à une population cible de HERCEPTIN dans l'indication du traitement adjuvant du cancer du sein maintenant comprise entre 4 325 et 10 070 patientes.