

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 avril 2014

HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable

Flacon de 6 ml (CIP : 34009 585 576 9 9)

Laboratoire ROCHE SAS

DCI	Trastuzumab
Code ATC (2013)	L01XC03 (Anticorps monoclonaux – Antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Cancer du sein métastatique</u> :</p> <p>HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 (néo-adjuvante 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 néo-adjuvante, 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. »

SMR	Le service médical rendu par HERCEPTIN sous-cutanée (SC) est important.
ASMR	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).
Place dans la stratégie thérapeutique	La nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN est un complément de gamme de la formulation intraveineuse d'HERCEPTIN. La formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN n'ayant été étudiée que dans les cancers du sein précoces, sa place dans la stratégie dans cette situation est la même qu'HERCEPTIN par voie intraveineuse. Dans les autres cas, son utilisation en simple alternative à la formulation intraveineuse n'a pas été évaluée.
Recommandations	La Commission rappelle que l'administration d'HERCEPTIN sous-cutanée, nécessite, tout comme la formulation intraveineuse, une surveillance du patient pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour surveiller les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration, comme précisé dans le RCP (réactions liées à l'administration, événements pulmonaires).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	26 août 2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie 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	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC03	trastuzumab

02 CONTEXTE

Inscription d'une nouvelle forme galénique (sous cutanée, SC) et d'un nouveau dosage (600mg) d'HERCEPTIN (trastuzumab) en complément de gamme de la spécialité HERCEPTIN 150 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse (IV) disponible depuis 2000.

HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution pour injection sous-cutanée a obtenu une AMM centralisée le 26 août 2013 dans l'ensemble des indications cancer du sein déjà obtenues par la forme IV de HERCEPTIN.

A ce jour, contrairement à la forme IV, HERCEPTIN SC n'a pas l'AMM dans le traitement du cancer gastrique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN, complément de gamme de la formulation intraveineuse, est indiquée dans le **cancer du sein** de manière strictement superposable à HERCEPTIN IV.

▪ **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 (néo-adjuvante 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 néo-adjuvante, 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 (cf. RCP). »

La demande concernant l'enregistrement de la forme sous-cutanée d'HERCEPTIN ne s'adresse pas, contrairement à la forme IV, au cancer gastrique ; à ce titre la spécialité HERCEPTIN SC n'a pas d'indication dans le cancer gastrique.

04 POSOLOGIE

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

Il est important de vérifier les étiquettes du produit afin de s'assurer que la formulation correcte (intraveineuse ou sous-cutanée à dose fixe) est administrée au patient, conformément à la prescription.

La formulation sous-cutanée de HERCEPTIN n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée.

L'information disponible concernant le passage d'une formulation à une autre est actuellement limitée.

Posologie

La dose recommandée de la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN est de 600 mg/5 ml, 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.

Dans l'étude clinique pivot (BO22227), la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN a été administrée en situation néoadjuvante/adjuvante chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce. La chimiothérapie préopératoire se composait de docétaxel (75 mg/m²) suivi par FEC (5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide) à une dose standard. »

« Durée du traitement :

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique doivent être traités par HERCEPTIN jusqu'à progression de la maladie.

Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par HERCEPTIN pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement.

Réduction des doses :

Aucune réduction de la dose de HERCEPTIN n'a été effectuée lors des études cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais doivent être étroitement surveillés pendant ces périodes, en raison des complications neutropéniques. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du paclitaxel, du docétaxel ou de l'inhibiteur de l'aromatase pour des informations sur la réduction ou le report de dose.

Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminue de ≥ 10 points de fraction d'éjection (FE) par rapport à sa valeur initiale ET qu'elle est inférieure à 50 %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée ou qu'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par HERCEPTIN doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi.

Populations particulières :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou ceux présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'analyse d'une pharmacocinétique de population n'a pas montré que l'âge et l'insuffisance rénale affectaient l'élimination du trastuzumab.

Population pédiatrique :

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de HERCEPTIN dans la population pédiatrique.

Oubli de dose :

Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN, il est recommandé d'administrer la dose de 600 mg suivante (c.-à.-d. la dose oubliée) dès que possible. L'intervalle entre deux administrations consécutives de la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN ne doit pas être inférieur à trois semaines.

Mode d'administration :

La dose de 600 mg doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes.

Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau est rouge, avec un bleu, sensible ou dure. Pendant le traitement avec la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés au niveau de sites différents.

Les patients doivent être surveillés pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent, avec environ 48 800 nouveaux cas estimés en 2012¹. Il représente 31,5% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Il s'agit d'une maladie grave qui engage le pronostic vital, en particulier lorsque la patiente présente des métastases. Avec près de 11 900 décès estimés en 2012, le cancer du sein se situe au premier rang des causes de décès par cancer chez la femme¹ (moins de 1 % des cancers du sein affectent les hommes).

Dans le cancer du sein, la surexpression du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) et/ou l'amplification du gène HER2 constitue un facteur de plus mauvais pronostic par rapport au cancer du sein HER2 négatif². La positivité HER2 concerne près de 15% des patientes nouvellement diagnostiquées au stade précoce^{3,4} et avoisine 30% pour les patientes diagnostiquées à un stade avancé⁵. L'incidence du cancer du sein HER2 positif tous stades confondus est ainsi estimée entre 7 700 et 10 000 cas par an, quel que soit le stade.

Au cours des 10 dernières années, la mise à disposition d'HERCEPTIN dans les indications du cancer du sein surexprimant HER2 a permis de prolonger la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et d'augmenter la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein précocément diagnostiqué recevant le traitement en situation néo-adjuvante et adjuvante (cancer du sein précoce).

Depuis 2001 HERCEPTIN est disponible en formulation IV, sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion, à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables. Les posologies d'HERCEPTIN IV, ajustées au poids, nécessitent l'administration d'une dose de charge (8 mg/kg ou 4 mg/kg selon le schéma d'administration) en perfusion de 90 minutes, suivie, si la dose de charge était bien tolérée, de doses d'entretien (6mg/kg toutes les 3 semaines ou 2 mg/kg toutes les semaines selon le schéma d'administration) en perfusion de 30 minutes.

HERCEPTIN SC, complément de gamme d'HERCEPTIN IV, est une nouvelle formulation prête à l'emploi permettant l'administration par voie sous-cutanée d'un volume de trastuzumab de 5 ml, correspondant à une dose fixe de 600 mg, sans dose de charge, quel que soit le poids du patient.

¹ Les cancers en France en 2013. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2014.

² Dawood S, Broglio K, Ensor J, et al. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:2169-2174.

³ Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131(1):18-43.

⁴ INCa. Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées. Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif. Boulogne-Billancourt. Décembre 2011.

⁵ Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, et al. Evaluation of HER2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(14):3095-3105.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

S'agissant d'un complément de gamme, le seul comparateur cliniquement pertinent d'HERCEPTIN SC est HERCEPTIN IV (cf Tableau 1), dans l'ensemble des indications cancer du sein HER2 positif (cancer du sein précoce et métastatique).

Tableau 1 : Rappel des précédentes évaluations par la commission d'HERCEPTIN IV dans ses indications cancers du sein

DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR
HERCEPTIN IV trastuzumab	Traitement du cancer du sein métastatique, HER2+ : - en monothérapie - en association avec le paclitaxel	28/03/2001	Important	-
		20/07/2005	Important	II en association Non qualifiée en monothérapie
	Traitement du cancer du sein métastatique, HER2 positif : - en association avec le docétaxel	20/07/2005	Important	II
	Traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif, après chirurgie, chimiothérapie (néo-adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée)	04/10/2006	Important	I
	Traitement du cancer du sein métastatique, HER2 positif : - en association à un inhibiteur de l'aromatase	19/03/2008	Important	V
	Traitement du cancer du sein précoce HER2 positif : - en association à une chimiothérapie néo-adjuvante , 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	09/01/2013	Important	Non évaluable en l'état

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent est HERCEPTIN (trastuzumab) par injection intraveineuse.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La forme sous-cutanée de HERCEPTIN est actuellement prise en charge dans plusieurs pays européens.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population : Celle de l'AMM ou restreinte
Union Européenne		
Autriche	Oui	AMM
Allemagne	Oui	
Danemark	Oui	
Italie	En cours	
Espagne	En cours	
Finlande	Oui	
Grande-Bretagne	Oui	
Pays-Bas	Oui	
Portugal	Oui	
Suède	Oui	
Etats-Unis	Non – Pas de demande d'AMM déposée	
Canada	Non – Demande d'AMM retirée	
Suisse	Non – Demande d'AMM retirée	
Japon	Non – Pas de demande d'AMM déposée	
Chili	En cours	Disponible depuis le 09/10/2013 dans le secteur privé dans l'indication cancer du sein HER2+ précoce

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de phase III évaluant la non infériorité de la voie SC par rapport à la voie IV (étude dont le suivi est toujours en cours, fin de l'étude en 2017).

A ce jour, la phase de suivi à long terme de l'étude HannaH est toujours en cours et deux analyses seront effectuées : la première, lorsque toutes les patientes auront atteint 2 ans de suivi après la fin du traitement puis une analyse à 60 mois de suivi.

L'efficacité, la tolérance et le profil pharmacocinétique de la nouvelle forme SC de trastuzumab (HERCEPTIN) ont ainsi été étudiés dans une étude de phase III (étude HannaH)⁶ évaluant la non-infériorité d'HERCEPTIN SC par rapport à la forme IV.

La dose fixe retenue de 600 mg d'HERCEPTIN administrée par voie sous-cutanée toutes les 3 semaines a été déterminée dans une étude de phase I/II de recherche et confirmation de dose (étude BP22023)⁷ ainsi que dans un modèle de simulation pharmacocinétique.

L'étude BP22023 de recherche de dose a permis de confirmer qu'une dose d'HERCEPTIN SC de 8 mg/kg permettait d'obtenir des concentrations sériques résiduelles (C_{min}) de trastuzumab équivalentes à celles observées avec une perfusion d'HERCEPTIN IV de 6 mg/kg (dose qui

⁶ Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 ;13:869-78

⁷ Wynne C, Vernon H, Schwabe C, *et al.* Comparison of Subcutaneous and Intravenous Administration of Trastuzumab: A Phase I/II Trial in Healthy Male Volunteers and Patients With HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Pharmacol.* 2012; 53:192-201.

correspond à la dose d'entretien de trastuzumab IV approuvée pour le traitement du cancer du sein HER2+).

Le modèle de simulation pharmacocinétique a permis de déterminer qu'une dose fixe SC de 600 mg de trastuzumab (indépendamment du poids du patient) administrée toutes les 3 semaines :

- présentait une pharmacocinétique (C_{min} à la pré-dose du cycle 8) équivalente à celle apportée par une dose de trastuzumab IV en fonction du poids (8 mg/kg dose de charge puis dose d'entretien à 6 mg/kg toutes les 3 semaines) ;
- permettait d'obtenir une concentration minimale seuil (C_{min}) $> 20 \mu\text{g/ml}$, pour laquelle la saturation des récepteurs HER2 est complète pour assurer l'efficacité anti-tumorale du trastuzumab ;
- ne nécessitait pas de dose de charge.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase III : HannaH (BO22227)⁶

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de trastuzumab SC, comparativement à trastuzumab IV chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce surexprimant HER2, en situation néo-adjuvante et adjuvante.

Aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance d'HERCEPTIN, voie sous-cutanée, n'est disponible chez les patients en situation métastatique.

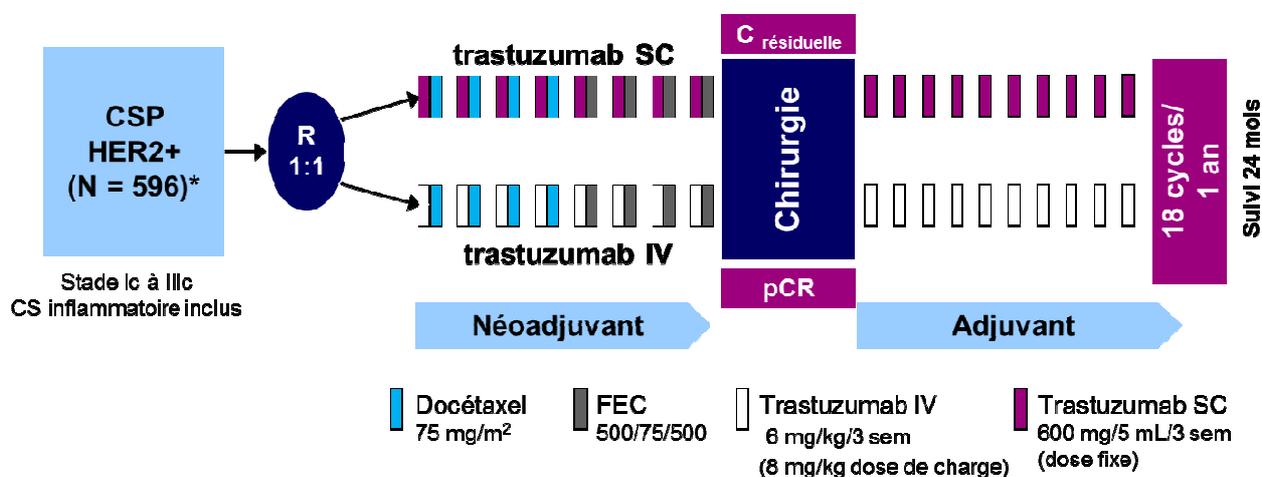
Les co-critères principaux de jugement ont permis de comparer les deux formes, SC et IV d'HERCEPTIN, uniquement en situation néo-adjuvante (avant la chirurgie).

Type de l'étude	Etude de non-infériorité, de phase III, ouverte, randomisée, comparative, internationale
Date et durée de l'étude	Inclusion : 19/10/2009 au 01/12/2010 Suivi des patientes : jusqu'à 24 mois après la fin du traitement adjuvant par trastuzumab SC ou IV, ou jusqu'à progression (quel que soit l'événement survenant en premier).
Objectif de l'étude	Démontrer la non-infériorité de la forme SC d'HERCEPTIN en termes de pharmacocinétique (C_{min} à la pré-dose du cycle 8) et de réponse pathologique complète (pCR*) à l'issue de 8 cycles de traitement, comparativement à la forme IV, en situation néo-adjuvante et adjuvante <i>* absence de cellule tumorale invasive dans le sein, constatée par examen microscopique de la pièce chirurgicale, effectuée par les pathologistes du centre participant à l'étude.</i>
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Femme de 18 ans et plus, Tumeur primitive du sein de stade I (T1N0M0) à III (TnN3M0) incluant les formes inflammatoires multicentriques/multifocales : taille de la tumeur ≥ 1 cm par échographie ou ≥ 2 cm par palpation, confirmé histologiquement, surexpression HER2+ confirmée de manière centralisée, Au moins une lésion mesurable dans le sein ou les ganglions (taille ≥ 1 cm par échographie ou ≥ 2 cm par palpation), hormis pour le cancer inflammatoire T4d. ECOG 0 ou 1 FEVG à l'inclusion ≥ 55 %
Cadre et lieu de l'étude	84 centres répartis dans 24 pays (5 centres en France, 28 patientes)
Produits étudiés	Randomisation en 2 groupes (ouvert) : - Trastuzumab SC : 600 mg toutes les 3 semaines

	<ul style="list-style-type: none"> - Trastuzumab IV : dose de charge de 8mg/kg puis dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines <p>Durant la période néo-adjuvante, toutes les patientes recevaient, en association au trastuzumab SC ou IV, une chimiothérapie pré-opératoire composée de 4 cycles de docétaxel (75 mg/m²) toutes les 3 semaines, suivie de 4 cycles du protocole FEC (5-FU [500 mg/m²] + épirubicine [75 mg/m²] + cyclophosphamide [500 mg/m²]) toutes les 3 semaines, soit 8 cycles.</p> <p>Après la chirurgie programmée à l'issue des 8 cycles de chimiothérapie + trastuzumab SC ou IV, les patientes continuaient à recevoir du trastuzumab en monothérapie en traitement adjuvant, selon la voie d'administration de leur groupe de randomisation, pendant les 10 derniers cycles.</p> <p>Le nombre total de cycles de trastuzumab était donc de 18 cycles, soit 1 an de traitement.</p> <p>Les patientes étaient suivies jusqu'à 24 mois après la fin du traitement en phase adjuvante par trastuzumab SC ou IV, ou jusqu'à progression, quel que soit l'événement survenant en premier. (cf Figure 1)</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Critère pharmacocinétique : C_{min} à la pré-dose du cycle 8 de traitement (c'est-à-dire avant la chirurgie) - Critère clinique : pCR à l'issue des 8 cycles de traitement néo-adjuvant
Critères de jugement secondaires	Survie sans événement, survie globale, temps de réponse, pourcentage de réponse globale, tolérance, immunogénicité, profil pharmacocinétique, réponse pathologique complète totale
Taille de l'échantillon	<p>Un échantillon de 130 patientes était nécessaire pour démontrer la non-infériorité sur le critère PK (différence entre la C_{min} de trastuzumab SC et la C_{min} de trastuzumab IV) avec une puissance statistique de 80%.</p> <p>Un échantillon de 552 patientes était nécessaire pour démontrer la non-infériorité sur le critère clinique, la pCR, avec une puissance statistique de 80%.</p> <p>Randomisation : 596 patientes (299 dans le groupe IV et 297 dans le groupe SC)</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation par blocs (ratio 1 :1), stratifiée sur les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le stade de la maladie : opérable d'emblée versus localement avancé versus inflammatoire ; - le statut d'expression des récepteurs à l'œstrogène : positif versus négatif versus inconnu
Méthode d'analyse des résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Critère principal de pharmacocinétique : la non-infériorité du trastuzumab SC était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90% (IC 90%) du ratio de la moyenne géométrique des concentrations min (C_{min} SC/C_{min} IV) était ≥ 0,8 (analyse sur la population per protocole). - Critère principal clinique : la non-infériorité du trastuzumab SC était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% (IC 97,5%) de la différence des réponses complètes histologiques (pCR SC – pCR IV) était > -12,5% (analyse per protocole)
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	<p>Les résultats fournis sont issus de 2 analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12/07/2011 : 1^{ère} analyse sur la population per protocole : Analyse finale des 2 co-critères principaux (C_{min} avant la chirurgie et pCR sur la pièce chirurgicale) réalisée lorsque 116 patientes avaient terminé le traitement adjuvant par trastuzumab. <p>Pour le critère pharmacocinétique (C_{min}), l'analyse a été faite chez 469 patientes (234 dans le groupe SC et 235 dans le groupe IV)</p> <p>Pour le critère clinique (pCR), l'analyse a été faite chez 523 patientes (260 dans le groupe SC et 263 dans le groupe IV), correspondant à la population per-protocole.</p> <p>La population ITT, pour l'analyse de sensibilité du critère d'efficacité clinique était composée de 591 patientes (294 dans le groupe SC et 297 dans le groupe IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 09/07/2012 : 2^{ème} analyse sur les critères secondaires (tolérance, survie globale, et survie sans événement).
Durée du suivi	<ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} analyse : La durée médiane de suivi des patientes a été de 12 mois (12,4 mois dans le groupe trastuzumab SC versus 12,2 mois dans le groupe trastuzumab IV). - 2^{ème} analyse : La durée médiane de suivi des patientes a été de 20 mois (20,4 [0,3 ;

	31,9] mois dans le groupe trastuzumab SC <i>versus</i> 19,7 mois [1,0 ; 31,3] dans le groupe trastuzumab IV).
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques et de la pathologie ; environ 45% des patientes étaient atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade T2, la FEVG était de 66%, âge moyen de 50 ans.
Résultats inhérents au critère de jugement principal	<p>- Critère principal pharmacocinétique (C_{min}) : Le ratio de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles (C_{min} SC/C_{min} 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.</p> <p>Les analyses en sous-groupes de la C_{min} ont montré que le poids de la patiente n'avait pas d'impact sur les résultats, ce qui confirme qu'une dose unique de trastuzumab SC est appropriée.</p> <p>- Critère principal clinique (pCR) : Le pourcentage de réponse pathologique complète a été de 45,4% IC 95% [39,2% ; 51,7%] pour les patientes du groupe trastuzumab SC <i>versus</i> 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.</p> <p>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.</p>
Résultats inhérents aux critères de jugement secondaires	<p>- Critères secondaires de pharmacocinétique : La majorité des patientes ($\geq 97\%$) a atteint une $C_{min} > 20 \mu\text{g/ml}$, valeur minimale pour laquelle le trastuzumab est efficace.</p> <p>- Critères secondaires d'efficacité : A la 1^{ère} analyse, les données relatives à la survie sans événement et à la survie globale n'étaient pas matures : seules 13/260 patientes (5,0%) dans le groupe trastuzumab SC et 15/263 patientes (5,7%) dans le groupe trastuzumab IV avaient rapporté un événement quel qu'il soit (rechute ou progression de la maladie [locale, régionale, à distance ou controlatérale], ou décès quelle qu'en soit la cause).</p> <p>A la 2^{ème} analyse la survie sans événement et la survie globale des patientes ont été les suivantes : la majorité des patientes (85%) n'avait pas présenté d'événement (rechute ou progression locale, régionale, à distance ou controlatérale, de la maladie) ; 19 patientes, (7 patientes dans le groupe SC et 12 dans le groupe IV) étaient décédées.</p> <p>Les résultats d'EFS et d'OS restaient donc immatures à ce stade, et seront disponibles à l'issue de la période de suivi.</p> <p>Les résultats d'EFS et d'OS sur la population ITT étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale (sur la population per-protocole)</p>

Figure 1 : Schéma de l'étude Hannah



SC : sous-cutané ; IV : intraveineux ; CSP : patientes avec un cancer du sein ; C_{min} : Concentration min ; CS : cancer du sein ; FEC : Protocole de chimiothérapie cyclophosphamide, épirubicine et 5-FU ; pCR : réponse pathologique complète.

08.2 Tolérance

8.2.1 Tolérance - Etude de phase III : HannaH (BO22227)

Les données de tolérance de l'étude HannaH sont issues de la deuxième analyse (09/07/2012). La population étudiée pour les critères de tolérance correspond à l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude (trastuzumab SC ou IV) dans au moins une des phases de traitement (néo-adjuvante, adjuvante, phase de suivi).

La population faisant l'objet de l'étude de tolérance était composée de 595 patientes (1 patiente n'a pas reçu de trastuzumab en raison d'une déviation majeure au protocole) :

- 297 patientes dans le groupe trastuzumab SC
- 298 patientes dans le groupe trastuzumab IV

Les populations des 2 groupes étaient comparables en termes de durée d'exposition au trastuzumab et à la chimiothérapie.

Un pourcentage comparable de patientes ayant présenté au moins un évènement indésirable (EI) a été rapporté dans les deux groupes de traitement (cf Tableau 2):

- 97,6 % (290/297) des patientes dans le groupe trastuzumab SC
- 94,6 % (282/298) des patientes dans le groupe trastuzumab IV.

Il a été rapporté un plus grand nombre d'évènements indésirables hypertensifs dans le groupe trastuzumab SC (9,8 % (29/297)) que dans le groupe trastuzumab IV (4,7 % (14/298)) et un plus grand nombre d'infections des plaies post-opératoires sévères ou graves dans le groupe trastuzumab SC (3,0 % (9/297)) que dans le groupe trastuzumab IV (1,7 % (5/298)).

Dans les 2 groupes, les EI les plus fréquents (> 25 % dans chaque groupe) ont été : alopecie, nausée, neutropénie, diarrhée, asthénie.

La majorité des évènements indésirables a été rapportée au cours de la phase d'association du trastuzumab à une chimiothérapie cytotoxique.

L'incidence des EI graves a été plus faible dans le groupe IV que dans le groupe SC (cf Tableau 2)

- 21,5 % (64/297) dans le groupe trastuzumab SC
- 14,1 % (42/298) dans le groupe trastuzumab IV

Les évènements indésirables graves les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) ont été des infections (24/297 ; 8,1 % dans le groupe SC et 13/298 ; 4,4 % dans le groupe IV) et une toxicité hématologique (21/297 ; 7,1 % dans le groupe SC et 20/298 ; 6,7 % dans le groupe IV). Les neutropénies (fébriles ou non) étaient les évènements indésirables graves hématologiques les plus fréquents dans les deux groupes de traitement. De plus, un faible nombre d'affections cardiaques a été rapporté de manière plus fréquente dans le groupe trastuzumab SC (5/297; 1,7%) que dans le groupe trastuzumab IV (2/298; 0,7%).

Cette différence d'incidence pour les EI graves n'a pas été retrouvée pour les EI d'intensité sévère (grades 3 - 5) :

- 53,5 % (159/297) dans le groupe trastuzumab SC
- 52,3 % (156/298), dans le groupe trastuzumab IV

Tableau 2 : Données de tolérance de l'étude HannaH

	HERCEPTIN IV (n=298)	HERCEPTIN SC (n=297)
Nb de patient ≥ 1 EI (tous grades confondus)	282 (94,6 %)	290 (97,6 %)
Nb de patient ≥ 1 EI grave	42 (14,1 %)	64 (21,5 %)
Nb de patient ≥ 1 EI d'intensité sévère (grades 3-5)	156 (52,3 %)	159 (53,5 %)

L'incidence des arrêts de traitement liés à des EI a été de 5,7 % (17/297) dans le groupe trastuzumab SC *versus* 2,7 % (8/298) dans le groupe trastuzumab IV.

Six EI, dont 4 sont survenus pendant la phase néo-adjuvante, ont entraîné le décès des patientes :

- 1,3% (4/297) dans le groupe trastuzumab SC
- 0,7 % (2/298), dans le groupe trastuzumab IV

Deux de ces décès (choc septique, infarctus du myocarde), dans le groupe SC uniquement, ont été jugés comme liés au traitement selon les investigateurs.

Le pourcentage de décès a été comparable dans les deux groupes de traitement :

- 5,1 % (15/297) dans le groupe trastuzumab SC
- 6,0 % (18/298) dans le groupe trastuzumab IV.

Les réactions liées à l'administration (tous grades confondus) ont été plus nombreuses dans le groupe de traitement par voie sous-cutanée que dans le groupe de traitement par voie intraveineuse :

- 47,8 % (142/297) dans le groupe trastuzumab SC
- 37,2 % (111/298) dans le groupe trastuzumab IV

Les troubles cardiaques rapportés avec la formulation sous-cutanée ont été comparables à ceux connus de la formulation IV. Le profil d'EI cardiaque a été comparable entre les deux groupes de traitement bien qu'il y ait eu plus d'EI cardiaques de grade ≥ 3 dans le groupe SC (1,7 %; 5/297) que dans le groupe IV (1 %; 3/298).

La durée d'administration de trastuzumab SC dans l'étude a été de 2,96 minutes (0;12), durée inférieure à la durée théorique d'administration qui est d'environ 5 minutes.

Ces injections sous-cutanées ont généralement été bien tolérées (réactions au site d'injection chez 11,1% (33/297) des patientes). Les événements ont été majoritairement d'intensité légère (grade 1). Seuls 5 événements ont été de grade 2.

8.2.2 Immunogénicité - Etude de phase III : HannaH (BO22227)

L'immunogénicité a été étudiée dans l'étude HannaH (critère de jugement secondaire).

Des échantillons pour l'évaluation de l'immunogénicité (Anti-Drug Antibodies – ADAs - et anticorps neutralisants) ont été prélevés à l'inclusion, au J1 des cycles 2, 5 (pré-chirurgie), 13 et 18 (post-chirurgie), et à 3, 6, 12, 18 et 24 mois suivant la dernière dose de trastuzumab.

Anticorps anti-trastuzumab :

	Patients	Présence d'anticorps anti-trastuzumab	Patients	Présence d'anticorps anti-trastuzumab (<i>Anticorps neutralisants</i>)
	Inclusion		Date de 2 ^{ème} analyse (09/07/2012)	
Groupe HERCEPTIN SC N (%)	290	16 (5,5 %)	295	43 (14,6 %) (4)
Groupe HERCEPTIN IV N (%)	291	18 (6,2 %)	296	21 (7,1 %) (2)

A l'inclusion, le nombre de patientes évaluables pour l'immunogénicité était de 290 patientes dans le groupe trastuzumab SC et 291 patientes dans le groupe trastuzumab IV (7 patientes dans chaque groupe de traitement n'ont pas eu de prélèvement à l'inclusion destiné à l'évaluation de l'immunogénicité).

A l'inclusion 5,5 % (16/290) des patientes du groupe trastuzumab SC *versus* 6,2 % (18/291) des patientes du groupe trastuzumab IV avaient des anticorps anti-trastuzumab.

A la date de la 2^{ème} analyse, 4 patientes (2 dans chaque groupe) n'avaient pas eu de prélèvement, après l'inclusion, permettant d'évaluer l'immunogénicité.

Le nombre de patientes évaluables pour l'immunogénicité était de 295 patientes dans le groupe trastuzumab SC et de 296 patientes dans le groupe trastuzumab IV.

Au total, 14,6 % (43/295) des patientes dans le groupe trastuzumab SC *versus* 7,1 % (21/296) patientes dans le groupe trastuzumab IV avaient des anticorps anti-trastuzumab.

Quatre patientes du groupe trastuzumab SC *versus* 2 patientes du groupe trastuzumab IV avaient développé des anticorps neutralisants.

Anticorps anti- rHuPH20 (nouvel excipient présent dans la forme SC)

	Patients	Présence d'anticorps anti-rHuPH20	Patients	Présence d'anticorps anti-rHuPH20 (Anticorps neutralisants)
	Inclusion		Date de 2 ^{ème} analyse (09/07/2012)	
Groupe HERCEPTIN SC N (%)	290	22 (7,6 %)	295	48 (16,3 %) (0)
Groupe HERCEPTIN IV N (%)	291	Non concerné	296	Non concerné

A l'inclusion, avant le traitement par trastuzumab SC, 7 patientes n'avaient pas de prélèvement permettant d'évaluer l'immunogénicité. Le nombre de patientes évaluables pour l'immunogénicité à l'inclusion était de 290 patientes dans le groupe trastuzumab SC.

A l'inclusion, 7,6% (22/290) des patientes avaient des anticorps anti-rHuPH20 dans le groupe trastuzumab SC.

A la date du 9 juillet 2012, 2 patientes n'avaient pas de prélèvement après l'inclusion pour évaluer l'immunogénicité. Le nombre de patientes évaluables pour l'immunogénicité était de 295 patientes dans le groupe trastuzumab SC.

Au total, 16,3% (48/295) des patientes avaient des anticorps anti-rHuPH20 dans le groupe trastuzumab SC.

Aucune patiente n'a développé d'anticorps neutralisants rHuPH20.

La conséquence clinique de la présence d'anticorps anti- rHuPH20 n'est pas connue. Cependant, la pharmacocinétique, l'efficacité (déterminée par une réponse pathologique complète [pCR]) et la tolérance du trastuzumab SC et du trastuzumab IV ne semblent pas être affectées par la présence de ces anticorps.

Des données de suivi à plus long terme sont nécessaires pour évaluer le profil d'immunogénicité de trastuzumab SC par rapport à la voie IV.

8.2.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Dans sa version actualisée de mars 2013, le PGR identifie les risques suivants pour HERCEPTIN : dysfonctionnement cardiaque, réactions liées à l'administration, toxicité hématologique, oligohydramnios et troubles pulmonaires.

Avec la nouvelle formulation, les risques potentiels sont : infections, risques de confusion entre les deux formulations 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 sous-cutanée comparée à celle de la formulation IV.

Les informations considérées comme manquantes sont : traitement de patients de sexe masculin, tolérance relative à long terme de la dose-intensité absolue plus élevée de la formulation SC comparée à celle de la formulation IV, tolérance des doses de docétaxel 75 mg/m² versus 100 mg/m². Des comparaisons annuelles des combinaisons trastuzumab SC associé au docétaxel 75 mg/m² ou 100 mg/m² sont demandées au laboratoire par l'EMA via ce plan de gestion des risques afin d'observer si, dans la pratique, des doses de docétaxel plus élevées que celle de l'étude clinique présentée entraîneraient une augmentation de toxicité du trastuzumab SC.

En sus de la pharmacovigilance de routine, certains risques font l'objet de questionnaires spécifiques (utilisés lors de la documentation des cas notifiés par les professionnels de santé) portant sur : la fonction cardiaque, les réactions liées à l'administration, la toxicité hématologique, la fonction pulmonaire et le risque de confusion entre la formulation IV et la formulation SC. La fonction cardiaque (ventriculographie isotopique) sera suivie jusqu'à 5 ans après arrêt du traitement pour les patientes de l'étude HannaH. L'immunogénicité et les réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques de la formulation SC seront également suivies.

La tolérance lors du traitement de patients de sexe masculin et la tolérance des doses de docétaxel 75 mg/m² versus 100 mg/m² feront l'objet d'analyses spécifiques dans tous les PSUR (Periodic Safety Update Report) ou annuellement, respectivement.

En complément des différentes rubriques du RCP et de la notice, des actions de minimisation du risque ont été proposées pour certains risques :

- dysfonctionnement cardiaque : algorithme de prise en charge des diminutions de la fraction d'éjection ventriculaire,
- surexpression du récepteur HER2 : site internet sur le test HER2 pour les anatomo-pathologistes.

Suite à l'évaluation du PGR, version N°11.2, le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) a demandé la mise en place d'un essai clinique de phase IV pour évaluer la tolérance de HERCEPTIN SC dans le cancer du sein métastatique, avec en particulier une surveillance cardiaque appropriée.

08.3 Résumé & discussion

L'étude pivot de phase III HannaH a montré que le profil pharmacocinétique de la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN était comparable à celui de la formulation intraveineuse. En situation néo-adjuvante et adjuvante, les deux formulations ont été non-inférieures.

8.3.1 Efficacité

L'efficacité de la forme sous-cutanée de trastuzumab (HERCEPTIN 600 mg/5 ml) a été évaluée dans une étude de non-infériorité versus la forme intraveineuse de trastuzumab (HERCEPTIN 150 mg). Dans l'étude de non-infériorité, HannaH de phase III, 596 femmes atteintes d'un cancer précoce du sein HER2+ ont été incluses.

La non infériorité du trastuzumab SC par rapport à la voie IV en termes de réponse pharmacocinétique (C_{min}) et de réponse pathologique complète (pCR) a été démontrée :

- le ratio de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles (C_{min} SC/ C_{min} IV) a été de 1,33 (IC 90% : [1,24 ; 1,44]) ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 1,24, soit une valeur supérieure à 0,8, valeur minimale permettant de démontrer la non-infériorité du groupe trastuzumab SC par rapport au groupe trastuzumab IV ; la majorité des patientes ($\geq 97\%$) a atteint une $C_{min} > 20$ µg/ml, valeur minimale d'efficacité du trastuzumab ;

- la nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN permet d'obtenir une pCR, réponse pathologique complète (absence de cellule tumorale invasive dans le sein), non-inférieure à celle obtenue avec la forme intraveineuse : pCR de 45,4% pour la voie SC versus 40,7% pour la voie IV (IC 95% : [-4,0 ; 13,4]) ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance a été de -4, soit une valeur

supérieure -12,5, valeur minimale pour démontrer la non-infériorité du groupe trastuzumab SC par rapport au groupe trastuzumab IV.

Ces résultats ont également confirmé qu'une dose fixe sous-cutanée de 600 mg de trastuzumab toutes les 3 semaines est appropriée quel que soit le poids des patientes (analyse en sous-groupe).

L'efficacité a été démontrée sur la comparaison des taux de pCR chez des patientes atteintes de cancer du sein HER2+ précoce en situation adjuvante/néo-adjuvante et aucune donnée n'est à ce jour disponible chez les patientes en situation métastatique. Cependant, l'extrapolation de ces données d'efficacité à la population métastatique a été considérée comme acceptable par l'EMA⁶.

8.3.2 Tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours des études cliniques. La tolérance globale du trastuzumab SC a été comparable à celle du trastuzumab IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés.

Les données d'immunogénicité ont été cohérentes avec l'expérience antérieure de la voie IV et aucun nouveau signal n'apparaît vis-à-vis du nouvel excipient de la voie sous-cutanée (rHuPH20). L'immunogénicité du trastuzumab SC n'a pas eu de conséquence sur l'efficacité et la tolérance du traitement dans l'étude clinique disponible.

Les événements indésirables ont été distribués de façon équilibrée entre les deux formulations de trastuzumab : 97,6 % (290/297 patientes) avec la formulation sous-cutanée versus 94,6 % (282/298 patientes) avec la formulation intraveineuse.

La majorité des événements indésirables a été rapportée au cours de la phase néo-adjuvante, lorsque le trastuzumab était associé à un protocole de chimiothérapie cytotoxique.

Les troubles cardiaques rapportés avec la formulation SC de trastuzumab ont été comparables à ceux connus avec la formulation IV.

Le déséquilibre observé pour les événements indésirables graves, 21,5 % (64/297) avec la formulation SC versus 14,1 % (42/298) avec la formulation IV n'a pas été retrouvé au niveau des événements indésirables d'intensité sévère (grades ≥ 3) : 53,5 % (159/297) avec la formulation SC versus 52,3 % (156/298) avec la formulation IV. Les rapporteurs du CHMP⁶ n'ont pas pu conclure à une différence de tolérance entre les deux formulations (SC et IV).

Les réactions liées à l'administration (tous grades confondus) ont été plus nombreuses dans le groupe de traitement par voie sous-cutanée (47,8 %, 142/297) que dans le groupe de traitement par voie intraveineuse (37,2 %, 111/298).

Selon le RCP de la spécialité HERCEPTIN SC (rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), « bien que des réactions graves liées à l'administration, comprenant dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme, tachycardie, désaturation en oxygène et détresse respiratoire, n'aient pas été rapportées dans l'étude clinique avec la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN, la prudence est nécessaire car celles-ci ont été associées à la formulation intraveineuse. Les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'administration pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes. »

Selon le RCP concernant les événements pulmonaires, « la prudence est nécessaire avec la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN car des événements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation de la formulation intraveineuse après sa commercialisation. Ces événements ont occasionnellement été fatals et peuvent survenir lors d'une réaction liée à la perfusion ou de façon retardée. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, oedème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. »

Des données de tolérance à long terme (phase de suivi de l'étude Hannah) seront nécessaires à l'évaluation du profil d'immunogénicité (anticorps anti-rHuPH20) et de tolérance au long cours de cette nouvelle formulation galénique d'HERCEPTIN.

08.4 Programme d'études

Le plan de développement clinique d'HERCEPTIN SC est toujours en cours, notamment avec l'essai Hannah (BO22227) pour lequel la phase de suivi est encore en cours. Une analyse de la survie sans événement et de la survie globale (critères secondaires) sera faite dès la fin de la période de suivi de 24 mois de l'ensemble des patientes.

Par ailleurs, le laboratoire indique qu'il souhaite commercialiser prochainement HERCEPTIN sous-cutanée sous la forme d'un système d'injection à usage unique (SIU).

Le plan de développement présenté par le laboratoire est le suivant :

- Etude BO25532 de phase I (étude terminée) démontrant la comparabilité des valeurs d'AUC_{0-21 jours} et de C_{max} pour trastuzumab SC administré soit par SIU soit par seringue avec aiguille hypodermique.
- Etude PrefHer de phase II (étude en cours) évaluant la préférence des patientes et des professionnels de santé vis-à-vis de l'administration SC (flacon ou SIU) par rapport à l'administration IV.

De plus, deux études de phase IV sont en cours :

- Etude SafeHer (internationale, non comparative) : étude de suivi de la tolérance/sécurité d'emploi
- Etude Metaspher (française, comparative) : étude évaluant la préférence des patientes métastatiques répondant à un traitement en première ligne par trastuzumab IV depuis au moins 3 ans, soit pour la voie SC, soit pour la voie IV ; la sécurité d'emploi et la tolérance du trastuzumab SC ; l'expérience et la préférence des professionnels de santé pour chacune des voies ; la qualité de vie des patientes.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

HERCEPTIN (trastuzumab), selon son libellé d'AMM, peut être utilisé dans le traitement des cancers du sein HER2 positifs précoces (situations néo-adjuvante et adjuvante) ainsi qu'en situation métastatique.

Les stratégies thérapeutiques dans le cancer du sein varient selon le stade du cancer (stade précoce ou métastatique).

Selon les recommandations nationales et internationales pour la prise en charge des cancers du sein précoces HER2 positifs^{8,9,10}, et métastatiques^{11,12}, HERCEPTIN est actuellement le traitement standard recommandé dans la prise en charge du cancer du sein HER2 positif quel que soit le stade de la maladie.

⁸ Aebi S, Davidson T, Gruber G, *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 6):vi12-vi24.

⁹ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2011.

¹⁰ Ceugnart L, Coudert B, Dalenc F, *et al.* Les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire) -RPC Nice Saint-Paul de Vence 2011. Oncologie 2011 ; 13 : 658-680.

¹¹ Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, *et al.* Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 Suppl 7):vii11–vii19

¹² Cardoso F, Costa A, Norton L, *et al.* 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). Breast 2012; 21:242-52.

Cancer du sein précoce HER2+ :

Selon le guide de la prise en charge du cancer du sein de la HAS de 2010, un traitement systémique néo-adjuvant (avant la chirurgie) peut être envisagé dans les cas de cancer infiltrant et volumineux et/ou inflammatoire, et dans les cancers d'emblée inopérables. Ainsi, le traitement néo-adjuvant est une pratique médicale s'inscrivant dans le cadre d'un traitement en situation adjuvante.

Les recommandations de bonne pratique clinique internationales et nationales préconisent la chimiothérapie néo-adjuvante (à base d'anthracyclines et de taxanes¹³) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce 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.

Le traitement adjuvant est indiqué chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec ou sans atteinte ganglionnaire (N+) ou (N-) mais présentant un risque de rechute important (>10% à 10 ans). Il comprend une chimiothérapie associée si nécessaire à une radiothérapie. Pour les patientes ayant une tumeur avec des récepteurs hormonaux positifs, une hormonothérapie adjuvante est également indiquée.

La connaissance du statut HER2 est recommandée au moment du diagnostic initial de la maladie pour définir la stratégie thérapeutique en traitement précoce afin d'envisager l'utilisation d'HERCEPTIN (en l'absence de contre-indication, notamment cardiaque), en complément de la chimiothérapie cytotoxique.

Cancer du sein métastatique HER2+ :

Le principal objectif recherché en situation métastatique est la prolongation de la survie et la diminution de la taille de la tumeur et des métastases de façon à diminuer les symptômes tout en maintenant une qualité de vie la plus acceptable possible. Dans le cas d'une surexpression tumorale du récepteur HER2, les recommandations de bonnes pratiques européennes¹¹ et internationales¹² recommandent en traitement de première ligne de la maladie métastatique un traitement à base de HERCEPTIN, en association à la chimiothérapie et/ou à une hormonothérapie.

Le traitement médical systémique par chimiothérapie et/ou hormonothérapie est préconisé en première intention pour la prise en charge thérapeutique des stades métastatiques du cancer du sein¹⁴. Le choix du traitement s'appuie notamment sur :

- les caractéristiques histologiques de la tumeur,
- les facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs HER2),
- les facteurs pronostiques,
- les traitements antérieurs de la patiente et leur tolérance,
- le délai entre le traitement (néo)adjuvant et la première ligne métastatique,
- le type de métastases (nombre de sites, taille et localisation),
- l'état général de la patiente.

En cas de surexpression tumorale du récepteur HER2, le traitement de 1^{ère} ligne recommandé est le trastuzumab, en association à un taxane (paclitaxel ou au docétaxel) et ceci indépendamment du statut hormonal.

Compte tenu d'un bénéfice démontré sur la survie sans progression, l'association pertuzumab (PERJETA), trastuzumab et docétaxel constitue une nouvelle modalité de prise du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement. Les recommandations américaines du NCCN¹⁵ qualifient l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane comme une option à préférer à la bithérapie.

¹³ Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, *et al.* Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22:1736-47.

¹⁴ INCa – HAS – guide affection longue durée – Cancer du sein - janvier 2010.

¹⁵ National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2013)
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

Toutefois, on ne dispose à ce jour d'aucune donnée permettant d'évaluer l'association du pertuzumab au trastuzumab (HERCEPTIN) par voie sous-cutanée.

La présentation en administration sous-cutanée d'HERCEPTIN est une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de cancer du sein HER2 positif relevant d'un traitement par HERCEPTIN.

Sa non-infériorité par rapport à la forme intraveineuse de trastuzumab a été démontrée.

La formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN SC n'ayant été étudiée que dans les cancers du sein précoces, sa place dans la stratégie dans cette situation est la même qu'HERCEPTIN IV. Dans les autres cas, son utilisation en simple alternative à la formulation intraveineuse n'a pas été évaluée.

Cette formulation sous-cutanée pourrait, en pratique, en monothérapie adjuvante ou en traitement d'entretien en situation métastatique, apporter une certaine commodité d'emploi (durée d'administration plus courte, voie d'administration moins invasive, durée de préparation raccourcies). L'administration d'HERCEPTIN (par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse) nécessite une surveillance du patient pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour surveiller les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration.

L'information disponible concernant le passage d'une formulation (voie SC et IV) à une autre est actuellement limitée (cf RCP).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer du sein est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de la nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN est comparable à celui de la formulation intraveineuse : ce rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe une alternative thérapeutique, l'HERCEPTIN par voie intraveineuse.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention des cancers du sein HER2 positifs.

▀ Intérêt de santé publique :

En France, le poids du cancer du sein sur la santé publique est important (939 297 DALYS, zone Euro A, estimation 2004). La population susceptible d'être traitée par HERCEPTIN sous cutanée pour un cancer du sein HER2 positif au stade précoce ou métastatique étant moins nombreuse, le poids de la maladie à ce stade sur la santé publique est modéré.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Toutefois, compte tenu des résultats des études démontrant la non-infériorité d'HERCEPTIN, voie sous cutanée, par rapport à la présentation intraveineuse, il n'est pas attendu d'HERCEPTIN sous-cutanée un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie des patients.

La mise à disposition de la forme à administration sous-cutanée pourrait avoir un impact sur l'organisation du système de soins en permettant une réduction de la durée d'administration du

traitement de 2 à 5 min au lieu de 90 min pour la première cure et 2 à 5 min au lieu de 30 min pour les cures suivantes. Il reste cependant nécessaire d'assurer une surveillance après l'administration.

En conséquence, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact d'HERCEPTIN SC sur la santé publique par rapport à la voie intraveineuse dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN 600mg/5ml, solution injectable, est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d' HERCEPTIN 600mg/5ml, solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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).

010.3 Population cible

La population cible de la nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN est strictement superposable à celle d'HERCEPTIN IV dans toutes ses indications du cancer du sein. Cette population est représentée par :

- les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, traitées en adjuvant ;
- les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, traitées en néo-adjuvant ; cette population est incluse dans la population précédente ;
- les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+. Cette population regroupe deux sous populations :
 - les stades métastatiques d'emblée ;
 - les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique ;

Cancer du sein précoce HER2+

- Adjuvant

En France, l'incidence du cancer du sein a été estimée à 48 763 nouveaux cas en 2012¹⁶.

Environ 95%¹⁷ des patientes sont diagnostiquées au stade précoce de la maladie, ce qui correspond à un nombre annuel de patientes de 46 325 patientes

La surexpression de HER2 concerne 11,76% des patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce en France¹⁷ soit 5 448 patientes diagnostiquées au stade précoce de la maladie en 2012.

La population cible d'HERCEPTIN dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein est estimée à environ 6 000 cas par an.

- Néo-adjuvant

La population cible d'HERCEPTIN dans cette modalité d'utilisation (en néo-adjuvant suivi de l'adjuvant) a été récemment estimée par la Commission de la Transparence¹⁸ entre

¹⁶ Inca, Janvier 2014 : Les cancers en France, édition 2013

¹⁷ INCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Rapports & synthèses, ouvrage collectif. Boulogne-Billancourt. Avril 2010

735 et 1 712 patientes par an, population déjà incluse dans l'indication en situation adjuvante du cancer du sein HER2 positif d'HERCEPTIN

Cancer du sein métastatique HER2+ toutes lignes confondus.

- Patientes diagnostiquées au stade métastatique d'emblée :

L'incidence du cancer du sein chez la femme en France est estimée à 48 763 cas en 2012¹⁹.

La proportion de cancers du sein diagnostiqués d'emblée au stade métastatique est estimée à 5% de l'ensemble des cas diagnostiqués, soit environ 2 440 patientes par an.

La surexpression de HER2 concerne 28 à 30% des patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade avancé en France¹⁹, soit **entre 680 et 730 patientes diagnostiquées d'emblée au stade métastatique en 2012.**

- Patientes ayant récidivé après un traitement adjuvant et qui évolueront vers le stade métastatique

Le laboratoire a proposé un modèle sur un horizon temporel de 10 ans (la probabilité de récurrence au-delà de cette période étant considérée comme nulle), intégrant pour chaque année les données d'incidence du cancer du sein²³, la proportion de cancers du sein précocement diagnostiqués (estimée à 95% de l'ensemble des cas diagnostiqués)¹⁷, parmi-eux la proportion de cancers du sein HER2 positif (estimée à 11,76% des cas de cancers du sein précocement diagnostiqués)²⁵, et parmi-eux la proportion de cancers du sein ayant récidivé après un traitement adjuvant en 2012 (estimée à partir de données rétrospectives de cohortes de patientes, traitées par trastuzumab²⁰ ou non²¹ lors de la prise en charge de leur tumeur primitive).

Selon ce modèle, environ 1 195 patientes auraient présenté une récurrence en 2012 en France.

Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'estimer précisément les proportions de patientes ayant présenté une récurrence métastatique ou une récurrence locale non résectable.

La population cible d'HERCEPTIN en situation métastatique pourrait être estimée à environ **2 000 patientes par an**, dont 730 patientes diagnostiquées d'emblée au stade métastatique et 1200 patientes ayant récidivé après un traitement adjuvant (récurrence métastatique ou récurrence locale non résectable).

Au total, la population cible d'HERCEPTIN SC serait d'environ 8 000 patientes par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Autres demandes**

La Commission rappelle que l'administration d'HERCEPTIN sous-cutanée, nécessite, tout comme la formulation intraveineuse, une surveillance du patient pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour surveiller les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration, comme précisé dans le RCP (réactions liées à l'administration, événements pulmonaires).

¹⁸ Herceptin, Avis de la Commission de la Transparence (HAS) du 9 janvier 2013

¹⁹ Kantar Health. Baromètre réalisé sur 253 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 positif actuellement traitées par Trastuzumab / chimiothérapie (hors essais cliniques), dont 149 en 1ère ligne. Juin 2011.

²⁰ Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

²¹ Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, *et al.* HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Nat Cancer Inst* 2000;92:1991-8.