

AVIS DE LA COMMISSION

28 mars 2001

Nouvel examen de la spécialité

HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1

Laboratoires PRODUITS ROCHE

Suite aux remarques des Laboratoires l'avis de la Commission du 7 mars 2001 est modifié
comme suit :

AVIS DE LA COMMISSION

28 mars 2001

7 mars 2001

HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1

Laboratoires PRODUITS ROCHE

trastuzumab

Liste I – Réserve à l'usage hospitalier

Date de l'AMM européenne centralisée : 28 août 2000

Caractéristiques de la demande : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif

trastuzumab

Originalité

HERCEPTIN contient un nouveau principe actif, le trastuzumab anticorps monoclonal recombinant humanisé, indiqué dans certains cancers du sein.

Propriétés pharmacodynamiques

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Une surexpression de HER2 s'observe dans 20 à 30 % des cancers primitifs du sein. Des études montrent que la survie sans progression est plus courte chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 que chez les patients dont les tumeurs ne présentent pas cette surexpression.

Indications thérapeutiques

HERCEPTIN est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 :

- a) **En monothérapie**, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- b) **En association avec le paclitaxel**, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

HERCEPTIN ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 classée 3+ par immunohistochimie.

Posologie

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

Les doses de charge et les doses ultérieures indiquées ci-après sont recommandées, aussi bien en monothérapie qu'en association avec le paclitaxel.

Dose de charge

La dose de charge initiale d'HERCEPTIN préconisée est de 4 mg/mg de poids corporel.

Doses suivantes

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

Méthode d'administration

HERCEPTIN est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Les patients doivent être surveillés pendant 6 heures au moins suivant le début de la première perfusion et 2 heures après le début des perfusions ultérieures pour des symptômes tels que : fièvre et frissons, ou autres symptômes liés à la perfusion. L'interruption de la perfusion pour aider à contrôler ces symptômes ; la perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Un équipement d'urgence doit être impérativement disponible.

(...)

Administration en association avec le paclitaxel

Le paclitaxel peut être administré le lendemain de la première dose d'HERCEPTIN ou immédiatement après les doses suivantes d'HERCEPTIN, si la dose précédente d'HERCEPTIN a été bien tolérée.

Durée du traitement

HERCEPTIN doit être administré jusqu'à progression de la maladie.

Réduction des doses, Populations particulières de patients, Utilisation chez l'enfant (cf RCP)

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

Code ATC : L01XC03

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
01	:	Antinéoplasiques
X	:	Autres antinéoplasiques
C	:	Anticorps monoclonal
03	:	Trastuzumab

Classement dans la nomenclature ACP

L	:	Anticancéreux et immunosuppresseurs
C2	:	Tumeurs malignes
P7	:	Divers
P7-5	:	Anticorps monoclonaux

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments à même visée thérapeutique

- Chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (cas où HERCEPTIN est indiqué en monothérapie)
 - Traitements curatifs et /ou palliatifs
- Chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé (cas où HERCEPTIN est indiqué en association au TAXOL)
 - Spécialités à base de cisplatine
 - NAVELBINE
 - TAXOL
 - TAXOTERE

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et des données comparatives

Les études ont inclus des patientes atteintes de cancer métastatique dont les tumeurs surexprimaient HER2.

- Une étude HERCEPTIN en monothérapie a inclus 172 patientes en échec d'un ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour le cancer métastatique.

Le taux de réponse est de 18 %.

- Une étude HERCEPTIN en association a inclus 145 patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline ou n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour le cancer métastatique. Les patientes recevaient :

HERCEPTIN + TAXOL (paclitaxel à 175 mg/m² par perfusion pendant 3 heures)

ou

TAXOL seul

Les résultats sont :

	HERCEPTIN + TAXOL	TAXOL
Délai sans progression	7,1 mois	3 mois
Durée médiane de survie	24,8 mois	17,9 mois
Taux de réponse	49 %	17 %

La fréquence de progression de la maladie au niveau hépatique a été réduite dans le groupe HERCEPTIN + TAXOL mais plus importante au niveau du système nerveux central.

Effets indésirables les plus fréquents : fièvre et frissons, survenant généralement après la première perfusion d'HERCEPTIN.

Les effets indésirables graves survenant chez au moins un patient traité par HERCEPTIN + TAXOL ou HERCEPTIN seul concernent : l'appareil cardiovasculaire (effets indésirables essentiellement cardiaques), l'appareil digestif, les organes hématopoïétiques, le métabolisme, le système musculo-squelettique, le système nerveux, le rein, l'appareil respiratoire, la peau et les annexes, les organes de sens.

L'utilisation d'HERCEPTIN et d'anthracyclines en combinaison a été associée à un risque important de cardiotoxicité.

Service médical rendu

Le cancer du sein métastatique est une affection grave.

Le rapport efficacité /effets indésirables d'HERCEPTIN chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 est important.

Dans le cadre de l'indication, il est difficile de déterminer les alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu d'HERCEPTIN est important.

Amélioration du service médical rendu

En monothérapie, chez les patients en échec d'au moins deux protocoles comprenant une anthracycline et une taxane, il y a peu d'informations concernant la survie et sa qualité.

En association avec le TAXOL chez les patients surexprimant fortement HER 2 (classé 3 +), non pré-traités pour leur maladie métastatique, la durée médiane de survie a été augmentée de 6,9 mois.

Cependant compte tenu du manque d'information concernant la survie et sa qualité en monothérapie, de l'absence de données en association avec d'autres anticancéreux que le TAXOL, et de sa cardiotoxicité, il est difficile de situer la spécialité HERCEPTIN.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les patients pourront bénéficier du traitement par HERCEPTIN, s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie.

Les associations HERCEPTIN et anthracyclines ne doivent pas être utilisées actuellement en dehors d'essais cliniques contrôlés avec évaluation et surveillance de la fonction cardiaque.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et posologie de l'AMM.