



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

04 octobre 2006

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

**Laboratoire ROCHE**

trastuzumab

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Date de l'AMM (centralisée) : 28 août 2000 - Rectificatifs d'AMM : 10 juin 2004 - 22 octobre 2004 - 28 avril 2005 - 22 mai 2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).»

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

trastuzumab

### 1.2. Originalité

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

### 1.3. Indications

#### Cancer du sein métastatique

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

a) en monothérapie, chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.

b) en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

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

#### Cancer du sein en situation adjuvante

**Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).**

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

### 1.4. Posologie

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

#### Cancer du sein en situation adjuvante : administration toutes les 3 semaines

Dans l'étude HERA, Herceptin était instauré après une chimiothérapie standard (le plus souvent des protocoles à base d'anthracyclines ou d'anthracyclines plus un taxane). La dose de charge initiale d'Herceptin était de 8 mg/kg de poids corporel suivie 3 semaines plus tard de 6 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse d'environ 90 minutes.

En situation adjuvante, les patients doivent être traités jusqu'à rechute de la maladie ou pendant une durée de 1 an.

Si le patient ne reçoit pas une dose programmée d'Herceptin dans un délai d'une semaine ou moins, la dose habituelle d'Herceptin (6 mg/kg) doit être administrée dès que possible

(sans attendre le cycle suivant). Les administrations suivantes d'Herceptin se poursuivront à la dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines selon le calendrier précédemment établi.

Si le patient ne reçoit pas une dose programmée d'Herceptin dans un délai de plus d'une semaine, une nouvelle dose de charge d'Herceptin (8 mg/kg en perfusion intraveineuse d'environ 90 minutes) doit être administrée. Les administrations suivantes d'Herceptin se poursuivront à la dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines à partir de cette nouvelle dose de charge.

#### Cancer du sein en situation adjuvante : administration hebdomadaire

En situation adjuvante, Herceptin a également été étudié en administration hebdomadaire (dose de charge initiale de 4 mg/kg suivi de 2 mg/kg toutes les semaines pendant 1 an). En association au paclitaxel [administration hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup>) ou toutes les 3 semaines (175 mg/m<sup>2</sup>) pour une durée totale de 12 semaines] après 4 cycles de AC (doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> en bolus I.V. associé au cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> pendant 20-30 minutes.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2005

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- les cytotoxiques indiqués dans le cancer du sein en adjuvant : anthracyclines, agents alkylants, antimétabolites et alcaloïdes.
- l'hormonothérapie utilisée en adjuvant.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte 4 études : HERA, NCCTG N9831, NSABP B-31 et BCIRG 006. L'étude BCIRG 006 dont seul l'abstract est disponible (présenté au congrès de San Antonio Breast Cancer) et qui n'a pas été évaluée par les autorités d'enregistrement ne sera donc pas analysée ci-après.

#### 3.1. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de Herceptin dans le traitement adjuvant des patientes surexprimant HER2+ ont été évaluées dans l'étude pivot de phase III HERA ainsi que dans deux études de phase III (étude NCCTG N9831, étude NSABP B-31).

#### Étude pivot HERA<sup>1</sup> (BO16348)

Etude de phase III, randomisée, ouverte ayant comparé un traitement par Herceptin durant 1 an ou 2 ans versus pas de traitement chez 5090 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce infiltrant exprimant HER2, traité par chirurgie suivie d'un traitement standard par chimiothérapie adjuvante ± une radiothérapie.

Méthodologie :

#### Schéma de l'étude

Les patientes étaient randomisées après avoir complété au moins 4 cycles d'une chimiothérapie (néo-)adjuvante<sup>2</sup> choisie par l'investigateur (et approuvée par un comité scientifique) et une radiothérapie, si indiquée, selon un schéma 1 :1 :1, dans l'un des trois groupes suivants :

- groupe 1 (n= 1693) : pas d'administration de Herceptin,
- groupe 2 (n=1693) : Herceptin pendant 1 an administré par perfusion intraveineuse de 90 minutes selon le schéma suivant : une dose de charge de 8 mg/kg, suivi d'une dose de 6 mg/kg toutes les trois semaines,
- groupe 3 (n=1704) : traitement par Herceptin pendant 2 ans selon le même schéma posologique que précédemment.

Les patientes étaient stratifiées selon les facteurs pronostiques suivants : l'âge, la localisation géographique, le statut ganglionnaire, le statut des récepteurs hormonaux des tumeurs, le type des chimiothérapies reçues antérieurement.

#### Objectifs de l'étude

Le critère principal était la survie sans maladie définie comme étant la durée entre la randomisation et la survenue d'un des événements suivants : rechute loco-régionale ou à distance, cancer du sein controlatéral (incluant les carcinomes canaux in situ), un second cancer primaire (autre que cancer spino- ou baso-cellulaire de la peau ou cancer in situ du col utérin), ou décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

---

1 Piccart-Gebhart M J, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72.

2 Une chimiothérapie adjuvante est donnée après le traitement locorégional (chirurgie +/- radiothérapie) ; une chimiothérapie néo-adjuvante est donnée avant ; en pratique les patientes pouvaient avoir reçu la chimiothérapie avant et/ou après la chirurgie, selon les standards locaux.

- la survie sans récurrence, définie comme la durée entre la randomisation et la première rechute loco-régionale du cancer du sein ou rechute à distance sous forme de métastase. Le décès sans rapport avec une rechute n'était pas pris en compte dans l'évaluation de la survie sans rechute.
- la survie sans maladie à distance, définie comme la durée entre la randomisation et la première rechute à distance sous forme de métastase, un second cancer primitif ou un cancer du sein controlatéral, quel que soit celui qui se produit en premier. Le décès sans rapport avec une rechute n'était pas pris en compte dans l'évaluation de la survie sans maladie à distance.
- la survie globale, définie comme la durée entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause,
- la tolérance,
- l'incidence des dysfonctionnements cardiaques.

### Analyse statistique

Le protocole de l'étude prévoyait une analyse intermédiaire d'efficacité et de sécurité afin de comparer la survie sans maladie des patientes du groupe Herceptin 1 an à celle du groupe non traité. Cette analyse devait être réalisée lorsque la moitié des 951 événements (survie sans maladie) exigés était enregistrée dans la base de données cliniques.

### **Résultats**

Les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire dont le suivi médian de l'étude a été de 12,5 mois.

3 386 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique surexprimant HER2 et ayant reçu une chimiothérapie (néo-)adjuvante ± une radiothérapie ont été randomisées.

En raison de la significativité observée en faveur du groupe Herceptin pour le critère principal d'efficacité, cette analyse intermédiaire a constitué la base du dossier d'enregistrement de la nouvelle indication de Herceptin en Europe. Les données de comparaison des groupes Herceptin 1 an versus Herceptin 2 ans seront disponibles en 2008.

L'âge médian des patientes était de 49 ans.

Des facteurs de mauvais pronostic étaient associés au statut HER2+ des patientes : environ 60% des tumeurs étaient de grade histopronostique 3 et près de la moitié n'exprimait aucun récepteur hormonal.

Environ un tiers des patientes n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire (N-). Plus de 90% des patientes avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline dont 26% environ en association à un taxane.

Le tamoxifène était l'hormonothérapie la plus souvent prescrite, le nombre de patientes recevant un inhibiteur de l'aromatase ou une suppression oestrogénique était équilibré entre les deux groupes.

### Critère principal : survie sans maladie

Le taux de survie sans maladie a été de 92,5% groupe Herceptin 1 an contre 87,1% dans le groupe non traité correspondant à une réduction du risque relatif de récurrence de 46% (RR= 0,54; IC 95% : [0,44-0,67]) en faveur du groupe Herceptin ( $p < 0,0001$ ).

Une rechute à distance a été observée chez 85 patientes (5,0%) du groupe Herceptin contre 155 (9,2%) du groupe observation. Les sites de premières rechutes métastatiques les plus fréquents ont été le foie, les os et les poumons. Chez les patientes du groupe Herceptin, le nombre de première rechute métastatique au niveau du foie a été réduit d'environ un tiers (23 versus 60), d'environ 35% au niveau osseux (28 versus 43) et de la moitié pour le poumon (12 versus 22). Seule l'incidence de métastases cérébrales comme première rechute était plus élevée dans le groupe Herceptin (21/1693; 1,2%) par rapport au groupe non traité (16/1693; 0,9%).

### Critères secondaires

Le taux de survie sans récurrence a été de 93,3% dans le groupe Herceptin contre 87,7% dans le groupe non traité ( $p < 0,0001$ ) soit une réduction du risque relatif de 49% (RR = 0,51 ; IC 95% 0,40 - 0,64).

Le taux de survie sans maladie à distance a été de 94,2% dans le groupe Herceptin contre 89,1% dans le groupe non traité ( $p < 0,0001$ ) soit une réduction du risque relatif de 50% (RR = 0,50 ; IC 95% 0,39 – 0,64).

A 1 an, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité globale : 31 (1,8%) décès observés dans le groupe Herceptin contre 40 (2,4%) dans le groupe non traité ( $p = 0,2379$ ).

La mise à jour des données de l'étude à 2 ans a montré que la mortalité globale a été significativement réduite dans le groupe Herceptin : 59 (3,5%) décès observés dans le groupe Herceptin contre 90 (5,3%) dans le groupe non traité ( $p = 0,0115$ ).

### **Etudes NCCTG N9831 et NSABP B-31**

Ces deux études ont été réalisées en parallèle à l'étude HERA, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce infiltrant exprimant HER2.

Une analyse intermédiaire planifiée et approuvée par la FDA, combinant les résultats de ces deux études a fait l'objet d'une publication en octobre 2005<sup>3</sup>.

#### **Méthodologie :**

##### **NCCTG N9831**

Etude de phase III, randomisée ayant comparé chez 2 766 patientes atteintes d'un cancer du sein réséqué de type HER2 trois séquences de traitement :

- groupe 1 : doxorubicine, cyclophosphamide suivie de paclitaxel toutes les semaines
- groupe 2 : doxorubicine, cyclophosphamide suivie de paclitaxel toutes les 3 semaines suivi de HERCEPTIN débuté après paclitaxel et pour une durée de 52 semaines
- groupe 3 : doxorubicine, cyclophosphamide suivie de paclitaxel toutes les 3 semaines suivi de HERCEPTIN débuté le même jour que paclitaxel et pour une durée de 52 semaines.

Le critère principal était la survie sans maladie.

Les critères secondaires étaient principalement les taux de rechute locale, régionale et à distance, le taux de cancer du sein controlatéral et la survie globale.

##### **NSABP B-31**

Etude de phase III, randomisée ayant comparé l'association doxorubicine, cyclophosphamide suivie de paclitaxel toutes les 3 semaines (AC → T) à cette même association suivie par HERCEPTIN (AC → TH) pendant 52 semaines chez 2043 patientes atteintes d'un cancer du sein réséqué HER2+ avec atteinte ganglionnaire. Herceptin a été débuté le même jour que paclitaxel.

Le critère principal de l'étude était la survie sans maladie.

---

<sup>3</sup> Romond E H, Perez E A, M.D., Bryant J, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-84.

## Plan de l'analyse

L'analyse a comparé la combinaison de deux séquences :

- AC→T<sup>4</sup> (groupe témoin) issue de l'étude NSABP B-31 (N=872) et de l'étude N9831 (N=807)
- AC→TH<sup>5</sup> issue de l'étude NSABP B-31 (N=864) et de l'étude N9831 (N=808)

Dans les deux études, la radiothérapie était indiquée chez les patientes ayant eu une chirurgie conservatrice et devait être instaurée après la fin de la chimiothérapie. Par ailleurs, Herceptin n'était pas arrêté pendant la radiothérapie. Les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs recevaient 20 mg de tamoxifène par jour pendant 5 ans. Dans l'étude N9831, l'hormonothérapie était instaurée après la chimiothérapie, alors que dans l'étude NSABP B-31, le traitement par tamoxifène débutait au premier cycle de la doxorubicine et de la cyclophosphamide (suite à un amendement au protocole, l'hormonothérapie devait être débutée après la chimiothérapie avec la possibilité de remplacer le tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase).

## Critères de l'analyse intermédiaire

La survie sans maladie était le critère principal commun aux 2 études. Les événements définissant la survie sans maladie étaient les mêmes que ceux de l'étude HERA : rechute locale, régionale et à distance, cancer du sein controlatéral, (incluant le carcinome canalaire in situ), un second cancer primaire, et décès avant rechute.

Les critères secondaires étaient la survie globale et le temps jusqu'à rechute métastatique.

## Résultats

L'analyse regroupée des deux études a porté sur 3 351 patientes.

Parmi les patientes randomisées, 233 n'ont pas commencé le traitement par Herceptin à cause de contre-indications cardiaques.

La médiane de suivi a été de 2,0 ans (2,4 ans dans l'étude NSABP B-31 et 1,5 ans dans l'étude N9831).

Les différences entre les caractéristiques des populations de l'étude regroupée et de celle de l'étude HERA ont porté sur :

- l'absence d'envahissement ganglionnaire (N-) (5,7% dans l'étude regroupée versus 32% dans l'étude HERA),
- le nombre de ganglions envahis (41% de N> 4 dans l'étude regroupée versus 28% dans l'étude HERA)
- les chimiothérapies reçues (toutes du paclitaxel dans l'étude regroupée versus 26% ayant reçu un taxane dans l'étude HERA).

133 (8,0%) patientes du groupe Herceptin (AC→ TH) ont eu un événement qualifiant pour la survie sans maladie (critère principal) contre 261 (15,5%) patientes du groupe témoin (AC → T) (p<0,0001).

La réduction du risque relatif de rechute a été de 52% (RR = 0,48; IC à 95% : [0,39-0,59]) en faveur du groupe Herceptin.

La probabilité de survie sans maladie à 3 ans a été estimée à 87,2% dans le groupe Herceptin versus 75,4% dans le groupe témoin, soit un gain absolu de 11,8% en faveur de Herceptin.

Une analyse en sous-groupe a montré un bénéfice en faveur de Herceptin pour les différents sous-groupes (âge, envahissement ganglionnaire, statut hormonal et taille de la tumeur) excepté pour les patientes N- et les grades histo-pronostiques 1.

---

4 A=anthracycline (=doxorubicine) / C= cyclophosphamide / T= paclitaxel /

5 A=anthracycline (=doxorubicine) / C= cyclophosphamide / T= paclitaxel / H=trastuzumab

## Analyse multivariée

Un modèle de Cox excluant les patientes inéligibles<sup>6</sup> a été utilisé afin d'ajuster l'effet de Herceptin en fonction des variables suivantes : le statut ganglionnaire, la taille de la tumeur, le statut des récepteurs hormonaux, l'âge, le grade histo-pronostique, le type histologique et l'étude. Après ajustement, l'effet de Herceptin restait inchangé avec une réduction de 54% du risque de récurrence (RR= 0,46 ; IC 95% : [0,37-0,56]). Le nombre de ganglions, la taille de tumeur, le statut des récepteurs hormonaux et le grade histo-pronostique ont été des facteurs indépendants de la survie sans maladie en analyse multivariée.

## Critères secondaires

### Survie globale :

62 (3,7%) patientes du groupe Herceptin sont décédées versus 92 (5,5%) patientes du groupe témoin ( $p=0,015$ ) correspondant à une réduction du risque décès dans le groupe Herceptin de 33% (RR = 0,67; IC à 95% : [0,48-0,93]).

### Temps jusqu'à rechute métastatique :

96 (5,7%) patientes du groupe Herceptin 1 an ont eu un événement qualifiant pour le temps jusqu'à rechute métastatique versus 193 (11,5%) patientes du groupe témoin ( $p<0,0001$ ), soit une réduction du risque de métastases dans le groupe Herceptin de 53% (RR = 0,47; IC 95% : [0,37-0,61]).

Une différence en faveur de Herceptin a été également observée pour les rechutes locorégionales (27 contre 57), la survenue d'un cancer du sein controlatéral (3 contre 6).

Seule l'incidence de métastases cérébrales comme première rechute était plus élevée dans le groupe Herceptin que dans le groupe témoin. 33/90 métastases cérébrales ont été reportées dans le groupe Herceptin versus 15/174 dans le groupe témoin.

## **3.2. Effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquent observé sous HERCEPTIN au cours des études a été la toxicité cardiaque.

### **3.2.1. Etude HERA**

#### Méthodologie d'évaluation de la tolérance cardiaque

Le critère d'évaluation principal était défini comme la survenue quelle que soit la durée après la randomisation mais, avant tout nouveau traitement administré pour la rechute de la maladie des événements suivants :

- insuffisance cardiaque congestive symptomatique de type NYHA classe III ou IV, confirmée par un cardiologue et une chute de la FEVG d'au moins 10 points par rapport à la valeur de référence et une FEVG < 50%.
- décès dû à un événement cardiaque :

Le critère d'évaluation secondaire était le dysfonctionnement cardiaque défini comme la chute de la FEVG significative (chute d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence et une FEVG < 50%) de manière asymptomatique significative (NYHA classe I) ou symptomatique légère (NYHA classe II), mesurée par MUGA scan ou échocardiogramme.

---

<sup>6</sup> Patientes qui ont arrêté l'étude après la séquence AC, patientes dont la tumeur étaient HER2- après revue centralisée des données, patientes avec des événements cardiaques ou une diminution de la FEVG après l'administration de la chimiothérapie AC.



#### Résultat sur le critère d'évaluation principal de la tolérance cardiaque :

L'incidence d'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique de classe III ou IV NYHA, a été de 0,6% (10/1678) dans le groupe Herceptin et de 0,1% (1/1708) dans le groupe observation soit une différence de risque de 0,5%.

#### Résultat sur le critère d'évaluation secondaire de la tolérance cardiaque

L'incidence d'un dysfonctionnement cardiaque (classe I ou II NYHA) a été de 0,5% (9/1708) dans le groupe non traité et de 3,0% (51/1678) dans le groupe Herceptin.

### **3.2.2. Etudes NSABP B-31 et NCCTG N9831**

Dans l'étude NSABP B-31, l'incidence cumulée à 3 ans d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA chez des patientes sans symptôme cardiaque après un traitement par doxorubicine et cyclophosphamide et avec des valeurs de FEVG permettant l'instauration du traitement par Herceptin, a été de 0,8% dans le groupe témoin (4 patientes) et 4,1% dans le groupe Herceptin (31 patientes).

Dans l'étude N9831, l'incidence cumulative à trois ans de l'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV NYHA ou du décès suite à un dysfonctionnement cardiaque a été de 0% dans le groupe témoin et de 2,6% dans le groupe Herceptin (20 patientes avec une insuffisance cardiaque congestive et un décès suite à une cardiomyopathie).

### **3.3. Conclusion**

Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude pivot HERA ont montré que Herceptin administré pendant 1 an après une chimiothérapie (néo-)adjuvante ± une radiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce réséqué de type HER2 positif a réduit de 46% le risque de récurrence (RR= 0,54; IC 95% : [0,44-0,67] ; p<0,0001). Il a été observé également une réduction du risque de métastases à distance de 50% sous HERCEPTIN en comparaison au groupe non traité.

A 1 an, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de survie globale : 31 (1,8%) décès observés dans le groupe Herceptin contre 40 (2,4%) dans le groupe non traité.

La mise à jour des données de l'étude à 2 ans a montré que la survie globale a été significativement améliorée dans le groupe Herceptin : 59 (3,5%) décès observés dans le groupe Herceptin contre 90 (5,3%) dans le groupe non traité (p=0,0115).

Une analyse regroupée de deux études (NCCTG N9831 et NSABP B-31) a comparé l'association doxorubicine, cyclophosphamide suivie de paclitaxel toutes les 3 semaines (AC → T) à cette même association suivie par HERCEPTIN (AC → TH, Herceptin administré simultanément au paclitaxel) chez 3 351 patientes atteintes d'un cancer du sein réséqué HER2+. Il a été observé une diminution dans le groupe Herceptin du risque relatif de rechute de 52% (RR = 0,48; IC à 95% : [0,39-0,59] ; p<0,0001). Il a été observé également une réduction du risque relatif de décès de 33% en faveur de Herceptin (p=0,015).

L'effet indésirable le plus fréquent observé sous HERCEPTIN au cours des études a été la toxicité cardiaque (3,6% d'insuffisance cardiaque quelque soit son stade dans l'étude pivot).

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

Impact de Santé Public Attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer du sein est majeur. Celui concernant la sous-population susceptible de bénéficier du trastuzumab dans cette extension d'indication (en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2 après chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie si indiquée) 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 montrent une quantité d'effet importante avec HERCEPTIN sur la survie sans rechute et sur la survie. Ce bénéfice s'ajoute à celui obtenu grâce à la chimiothérapie adjuvante. La transposabilité des résultats étant par ailleurs acceptable, il est attendu pour le trastuzumab un impact important sur la réduction de la morbi-mortalité liée au cancer du sein. De ce fait, la mise à disposition d'HERCEPTIN peut répondre au besoin de santé publique.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique important pour HERCEPTIN dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

En complément du traitement adjuvant du cancer du sein surexprimant HER2, Herceptin apporte une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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.

Selon certains auteurs, la surexpression de HER 2 est associée à un pronostic défavorable et à une mauvaise réponse aux traitements cytotoxiques non ciblés<sup>7</sup>. La connaissance du statut HER2 est maintenant recommandée au moment du diagnostic initial de la maladie pour définir la stratégie thérapeutique en traitement adjuvant afin d'envisager l'utilisation d'Herceptin, en complément de la chimiothérapie cytotoxique. Celle-ci est en effet préconisée en l'absence de contre-indication, notamment cardiaque, en situation néoadjuvante ou adjuvante du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2.

---

<sup>7</sup> Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003 : biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8: 254-307

#### **4.4. Population cible**

En 2000, l'incidence du cancer du sein a été de 42 000 cas<sup>8</sup>. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence du cancer du sein étant de 2,4% par an (Tretarre 2004), on peut estimer en 2005 à 46 000 le nombre de cas incidents de cancer du sein.

85% à 95%<sup>9</sup> des nouvelles patientes diagnostiquées sont au stade localisé de la maladie dont environ 80% (enquête non publiée fournie par la firme) relèveraient d'un traitement adjuvant par chimiothérapie.

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

Ainsi, la population cible de Herceptin dans le cadre du traitement adjuvant du cancer du sein est estimée à 6 000 à 10 000 cas par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

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

---

<sup>8</sup> "Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000". INVS octobre 2003

<sup>9</sup> Le stade métastatique d'emblée représente 5 à 15% des cas selon les données FRACIM et enquête FNCLCC