

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique modéré en association à un taxane et au pertuzumab en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein HER2+ métastatique non pré-traité.

Pas d'avantage clinique démontré en association à un inhibiteur de l'aromatase en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein HER2+ métastatique non pré-traité.

L'essentiel

- ▶ HERCEPTIN a l'AMM dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ :
 - 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.
- ▶ HERCEPTIN en association à un taxane reste le traitement de référence dans le cancer du sein métastatique HER2+ non pré-traité, toutefois il est désormais préconisé d'ajouter le pertuzumab à cette bithérapie.
- ▶ Aucune donnée n'est disponible pour documenter l'efficacité de HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase dans les situations où il pourrait être un traitement de 1^{ère} intention du cancer du sein métastatique HER2+.

Indications préexistantesⁱ

- HERCEPTIN a également l'AMM dans le traitement du cancer du sein précoce HER2+, dans le cancer du sein métastatique HER2+ en monothérapie de 3^{ème} ligne et dans le cancer gastrique métastatique.

Stratégie thérapeutique

- Au stade métastatique, si la tumeur surexprime HER2, il est préconisé d'instaurer en 1^{ère} intention la trithérapie pertuzumab/trastuzumab/taxane (docétaxel de préférence). En présence de récepteurs hormonaux, une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase en particulier), éventuellement seule, ou en association avec le trastuzumab peut être préconisée dans certaines situations (atteinte métastatique osseuse uniquement, forte expression des récepteurs hormonaux, inéligibilité ou refus de la chimiothérapie...).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
En association à un taxane et au pertuzumab, HERCEPTIN est un traitement de 1^{ère} intention dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+. En association à un inhibiteur de l'aromatase, dans certaines situations, il peut être un traitement de 1^{ère} intention.

Données cliniques

HERCEPTIN en association à un taxane :

- L'évaluation initiale du trastuzumab dans cette indication reposait sur 2 études cliniques randomisées, ouvertes qui avaient pour objectif de démontrer la supériorité de l'association trastuzumab/chimiothérapie versus chimiothérapie seule.

ⁱ Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

- Dans la première étude, menée chez 469 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ non traité au préalable, l'association trastuzumab/chimiothérapie (anthracycline + cyclophosphamide ou paclitaxel) versus chimiothérapie seule a démontré sa supériorité en termes de :
 - temps médian jusqu'à progression (critère de jugement principal) : 7,4 mois versus 4,6 mois, HR=0,51 IC95% = [0,41 ; 0,63] ;
 - survie globale : 25,1 mois versus 20,3 mois, HR=0,8 IC95% = [0,64 ; 1,00].
- Dans la deuxième étude, réalisée chez 186 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ non traité au préalable la supériorité de l'association trastuzumab/docetaxel versus docetaxel seul a été mise en évidence en termes de :
 - pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) : 61% versus 34% (p=0,0002) ;
 - médiane de survie globale : 31,2 mois versus 22,7 mois (p=0,0325).
- Les résultats issus d'une étude randomisée, ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/paclitaxel au paclitaxel seul chez 124 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique non traité au préalable sont disponibles. Après un suivi médian de 16,6 mois, l'association trastuzumab/paclitaxel a démontré sa supériorité sur le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) : 75% versus 56,9% (p=0,04). La supériorité en termes de survie sans progression n'a été retrouvée que dans le sous-groupe des patientes HER2+IHC3+ (369 jours versus 272 jours), sans bénéfice sur la survie globale.

HERCEPTIN en association à un inhibiteur de l'aromatase :

- L'évaluation initiale du trastuzumab dans cette indication reposait sur une étude clinique randomisée ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/anastrozole à l'anastrozole seul chez 208 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ et RH+ non traité au préalable. Dans cette étude, le temps jusqu'à progression (critère de jugement principal) a été de 4,8 mois dans le groupe trastuzumab/anastrozole versus 2,4 mois dans le groupe anastrozole seul, soit un gain absolu de 2,4 mois, p= 0,0016. En revanche, la médiane de survie n'était pas différente dans les deux groupes.
- Pour ce nouvel examen, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude clinique randomisée ayant comparé en ouvert l'association trastuzumab/létrozole au létrozole seul chez 93 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ et RH+ non traité au préalable. Dans cette étude, le temps médian jusqu'à progression (critère de jugement principal) n'était pas différente dans les deux groupes de traitement.
- Ces études n'ont pas été réalisées dans la population susceptible de recevoir, selon les recommandations, une hormonothérapie en première ligne de traitement (atteinte osseuse uniquement, forte expression des récepteurs hormonaux, inéligibilité ou refus de la chimiothérapie...).
- La toxicité cardiaque, les réactions d'hypersensibilité, l'hématotoxicité (neutropénie fébrile en particulier), et les événements indésirables pulmonaires restent les principales préoccupations de tolérance.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HERCEPTIN est important dans ces indications.
- HERCEPTIN, en association à un taxane et au pertuzumab, apporte, au même titre que PERJETA, une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de pris en charge du cancer du sein métastatique HER 2 positif.
- HERCEPTIN, en association à un inhibiteur de l'aromatase, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER 2 positif.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 mars 2016 (CT-14877) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »