

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

*trastuzumab***HERZUMA 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 550 495 0 0)

Laboratoire BIOGARAN

| | |
|------------------------|--|
| Code ATC | L01XC03 (autres antinéoplasiques) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste concernée | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | <p>« Cancer du sein <u>Cancer du sein métastatique</u> Herzuma 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. <p><u>Cancer du sein précoce</u> Herzuma est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante 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 néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herxuma, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Herxuma 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.

Cancer gastrique métastatique

Herxuma est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

Herxuma doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | 09/02/2018 (procédure centralisée) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I. Prescription hospitalière et prescription par spécialiste (oncologie, oncologie médicale). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen dans toutes ses indications validées par l'AMM. |
| Classification ATC | 2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC03 trastuzumab |

02 CONTEXTE

HERZUMA 150 mg est le premier biosimilaire¹ d'HERCEPTIN 150 mg qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée dans toutes les indications d'HERCEPTIN.

HERZUMA doit être administré **par voie intraveineuse**, comme la spécialité de référence HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 03/05/2001 (Journal Officiel du 16 mai 2001) et inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005)).

Il convient de noter qu'HERCEPTIN dispose d'une présentation supplémentaire, permettant une administration sous-cutanée (HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable (SC)).

03 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES AVEC HERZUMA²

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de trastuzumab (HERZUMA) par rapport à la biothérapie trastuzumab de référence (HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.)) par voie intraveineuse a été démontrée dans une étude d'équivalence pharmacocinétique en dose unique de phase I (étude CT-P6 1.5) chez 70 volontaires sains.

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

² EPAR HERZUMA. Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

La similarité clinique d'HERZUMA par rapport à HERCEPTIN a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité (étude de phase III CT-P6 3.2 contrôlée, randomisée, en double aveugle)³ chez 549 patientes adultes ayant un cancer du sein précoce HER2 positif au stade localement avancé, qui a comparé HERZUMA par rapport à HERCEPTIN par voie intraveineuse, en association à une chimiothérapie néoadjuvante, puis en traitement adjuvant seul. Le taux de réponse pathologique complète (pCR) à l'issue de la période néo-adjuvante de 24 semaines (critère principal de jugement) a été de 46,8% dans le groupe HERZUMA et 50,4% dans le groupe HERCEPTIN (différence absolue en termes de taux de pCR incluse dans la marge d'équivalence prédéfinie [-15% ; +15%], que ce soit dans l'analyse en PP [-3,6% (-12,4% ; 5,2%)] ou dans l'analyse en ITT [-3,6% (-12% ; 4,8%)]). La tolérance d'HERZUMA, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle d'HERCEPTIN.

Au final, le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre HERCEPTIN et HERZUMA faite dans le cancer du sein précoce permettait d'extrapoler l'AMM d'HERZUMA aux autres indications d'HERCEPTIN, dans la mesure où⁴ :

- le mécanisme d'action du trastuzumab est commun à toutes les indications d'HERCEPTIN ciblées par HERZUMA (anticorps monoclonal dirigé contre HER2) et,
- « les patientes ayant un cancer du sein précoce sont moins susceptibles d'avoir été exposées à des chimiothérapies antérieures et constituent une population plus sensible et plus homogène pour l'évaluation de l'équivalence pharmacocinétique, d'efficacité et d'immunogénicité par rapport aux patient.e.s ciblé.e.s par les deux autres indications »².

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

04.1 Service Médical Rendu

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :
Le service médical rendu par HERZUMA est identique à celui d'HERCEPTIN dans chacune de ses indications, à savoir :**

Dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

➤ **important :**

- **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.**

³ Stebbing J, Baranau Y, Baryash V et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 917-28.

⁴ Pour mémoire, un biosimilaire peut bénéficier d'une extrapolation à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence si cela est justifié par des preuves scientifiques montrant leur comparabilité (qualité, préclinique et clinique). Plus précisément, parmi les conditions nécessaires :

- la démonstration de la similarité clinique (en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité) dans une indication considérée comme suffisamment sensible pour détecter une différence d'efficacité si elle existe entre le biosimilaire et le biomédicament de référence et
- le mode d'action doit être similaire dans les différentes indications
- le rapport bénéfice/risque est similaire dans les différentes indications.

La Commission rappelle la nécessité d'ajouter le pertuzumab à l'association HERZUMA/taxane en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+.

- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.
- **insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale en monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, compte tenu du caractère désormais obsolète de cette indication dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique HER2 positif.

Important dans « le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante 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 néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec HERZUMA, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre ».

Important dans « le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique ».

Au total, la Commission donne :

un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :
 - 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 et aux posologies de l'AMM.

La Commission rappelle cependant la nécessité d'ajouter le pertuzumab à l'association HERZUMA/taxane en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+.

- traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :
 - après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante 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 néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec HERZUMA, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris

inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre » et aux posologies de l'AMM.

- traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique, et aux posologies de l'AMM.

un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « 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 ».

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, HERZUMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (ASMR V).