

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 juillet 2005

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

Date des rectificatifs d' AMM : 10 juin 2004, 22 octobre 2004, 28 avril 2005

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « HERCEPTIN est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2, en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique »

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

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 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.
- 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**

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.

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.

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

Dose de charge

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

Doses suivantes

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

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

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les chimiothérapies indiquées dans le cancer du sein métastatique comprenant des anthracyclines, des agents alkylants, des antimétabolites et des alcaloïdes.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier a comporté 3 études dont deux (H0649g et H0648g) ont été examinées par la commission en 2001.

- L'étude H0649g a évalué l'efficacité de HERCEPTIN en monothérapie après échec d'une ou de deux lignes de chimiothérapie (ayant comporté une anthracycline et un taxane)
- L'étude H0648g a comparé HERCEPTIN + une chimiothérapie (paclitaxel ou de type anthracycline + cyclophosphamide) à la chimiothérapie seule.
- L'étude M77001 a comparé HERCEPTIN + docetaxel au docetaxel seul.
- Des résultats intermédiaires à un an de suivi d'une étude pharmaco-épidémiologique en cours ont été également fournis.

A/ Rappel des données

Etude H0649g

Etude de phase II, non comparative, ayant inclus 222 patientes et évalué l'efficacité de HERCEPTIN en monothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie.

La durée de l'étude a été de 2,8 ans.

Critère principal : taux de réponse (complète et partielle)

Critères secondaires : durée médiane de réponse, temps médian jusqu'à progression de la maladie, temps médian jusqu'à échec du traitement, temps de survie à 1 an, médiane de survie globale et qualité de vie.

La qualité de vie des patientes a été évaluée par le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Cette évaluation a porté sur 5 échelles : la qualité de vie globale, la fonction physique, la fonction sociale, la fonction de rôle et la fatigue.

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 50 ans.

Un traitement antérieur par anthracyclines avait été instauré dans 94% des cas et par un taxane dans 67% des cas.

68% des patientes avaient reçu plus d'une ligne de chimiothérapie pour le stade métastatique.

Pour les patientes de l'ensemble de l'étude, le taux de réponse (critère principal) a été de 15% (34/222) : 4% de réponse complète, 11% de réponse partielle. La durée médiane de réponse a été de 9,1 mois.

Le temps médian jusqu'à progression tumorale a été de 3,1 mois et le temps médian jusqu'à échec du traitement a été de 2,4 mois chez 213 patientes.

La médiane de survie globale a été de 12,8 mois.

Dans la sous population surexprimant HER2 classé 3+ par immunohistochimie (n=172), le taux de réponse a été de 18%, avec une durée médiane de réponse de 9,1 mois.

Le temps jusqu'à progression tumorale a été de 3,2 mois.

La médiane de survie globale a été de 16,4 mois.

La qualité de vie évaluée à 12, 24 et 36 semaines, n'a pas montré de différence de score entre avant et après traitement.

Eude H0648g

Etude de phase III, randomisée, ouverte, ayant inclus 469 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non pré-traitées par chimiothérapie cytotoxique.

Cette étude a comparé HERCEPTIN + une chimiothérapie par paclitaxel ou de type AC (anthracycline + cyclophosphamide) à la chimiothérapie seule.

La durée de l'étude a été de 2,5 ans.

Critère principal : temps médian jusqu'à progression de la maladie

Critères secondaires : taux de réponse, durée médiane de réponse, temps jusqu'à échec du traitement, survie globale, qualité de vie

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 51 ans.

Dans la population générale de l'étude, le temps médian jusqu'à progression a été de 6,9 mois sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 2,7 mois sous paclitaxel seul (p=0,0001).

Dans le sous groupe ayant inclus 145 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression de HER2 classé 3+ en immunohistochimie, 68 patientes ont reçu HERCEPTIN + paclitaxel et 77 paclitaxel seul.

Le temps médian jusqu'à progression tumorale (critère principal) a été de 7,1 mois sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 3 mois sous paclitaxel seul (p=0,0001).

Le taux de réponse a été de 49% dans le groupe HERCEPTIN + paclitaxel contre 17% dans le groupe paclitaxel seul.

La durée médiane de la réponse a été de 8,3 mois dans le groupe HERCEPTIN + paclitaxel contre 4,6 mois dans le groupe paclitaxel seul.

La survie globale a été de 24,8 mois dans le groupe HERCEPTIN + paclitaxel contre 17,9 mois dans le groupe paclitaxel seul.

La qualité de vie évaluée à 8, 20 et 32 semaines, n'a pas montré de différence entre les groupes HERCEPTIN + paclitaxel et paclitaxel seul.

B/ Données concernant la nouvelle extension d'indication

Etude M77001

Etude de phase II randomisée, ouverte, ayant comparé HERCEPTIN + docetaxel versus docetaxel seul chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 (classé 3+ par IHC) n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

La durée de l'étude a été de 3 ans.

Critère principal : taux de réponse (complète et partielle)

Critères secondaires : durée médiane de réponse, temps médian jusqu'à progression de la maladie, survie globale.

Résultats :

L'âge médian des patientes était de 53 et 55 ans, selon le groupe.

Cette étude a inclus 186 patientes, 92 dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel et 94 dans le groupe docetaxel seul.

Le taux de réponse globale a été de 61% (56/92) dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 34% (32/94) dans le groupe docetaxel seul ($p=0,0002$). Une réponse complète a été observée chez 6 patientes du groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 2 patientes dans le groupe docetaxel seul.

La durée médiane de réponse a été de 11,4 mois sous HERCEPTIN + docetaxel contre 5,1 mois sous docetaxel seul ($p=0,0011$).

Le temps médian jusqu'à progression tumorale a été de 10,6 mois dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 5,7 mois ($p=0,0001$).

La médiane de survie a été supérieure dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel (30,5 mois) à celle du groupe docetaxel seul (22,1 mois ; $p=0,0062$).

On ne dispose pas de données de qualité de vie.

3.2. Effets indésirables

Etude H0649g

Les principaux effets indésirables observés chez 213 patientes ont été : insuffisance cardiaque symptomatique (9%), diarrhée (27%), nausées (36%), vomissements (28%), infections (19%), asthénie (46%), frissons (36%), fièvre (38%).

Une toxicité hépatique de grade 3-4 a été observée chez 12% des patients (cette toxicité est due principalement à la progression de la maladie chez 60% des patientes).

Eude H0648g

Parmi les événements indésirables les plus fréquents :

- neutropénie (grade 3-4) : 34% sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 21% sous paclitaxel seul.

- infections : 46% sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 27% sous paclitaxel seul.

- frissons : 42% sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 4% sous paclitaxel seul.

- éruption cutanée : 38% sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 18% sous paclitaxel seul.

Il a été observé 8,8% d'insuffisance cardiaque symptomatique dans le groupe HERCEPTIN + paclitaxel contre 4,2% dans le groupe paclitaxel seul ($p=0,20$).

Etude M77001

Parmi les événements indésirables les plus fréquents :

- neutropénie (grade 3-4) : 32% sous HERCEPTIN + docetaxel contre 22% sous docetaxel seul.

- neutropénie fébrile : 23% sous HERCEPTIN + docetaxel contre 17% sous docetaxel seul.

- infections : 53% sous HERCEPTIN + docetaxel contre 40% sous docetaxel seul.

- éruption cutanée : 24% sous HERCEPTIN + docetaxel contre 12% sous docetaxel seul.

Il s'est produit plus d'événements de grade 3 (67% contre 55%) et de grade 4 (34% contre 23%) dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel que dans le groupe docetaxel seul.

Les arrêts de traitements liés aux effets indésirables ont été de 12% dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 24% dans le groupe docetaxel seul.

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (15%) a été observée chez 17% des patientes du groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 8% des patientes du groupe docetaxel seul.

Il a été observé 2,2% d'insuffisance cardiaque symptomatique dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 0% dans le groupe docetaxel seul.

3.3. Conclusion

Dans le cadre du traitement par HERCEPTIN en monothérapie ou en association au paclitaxel, aucune nouvelle donnée n'a été présentée dans le dossier.

En monothérapie par HERCEPTIN, chez les patientes déjà pré-traitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, le taux de réponse dans une étude non comparative a été de 18% avec une durée médiane de réponse de 9,1 mois.

En association au paclitaxel, chez les patientes non pré-traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, le temps médian jusqu'à progression tumorale (critère principal) a été de 7,1 mois sous HERCEPTIN + paclitaxel contre 3 mois sous paclitaxel seul.

La survie globale sous HERCEPTIN + paclitaxel a été améliorée de 6,9 mois (24,8 mois contre 17,9 mois).

L'évaluation de la qualité de vie n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

En association au docetaxel, chez les patientes non pré-traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique, le taux de réponse (critère principal) a été de 61% dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel contre 34% dans le groupe docetaxel seul ($p=0,0002$).

La médiane de survie a été augmentée de 8,4 mois dans le groupe HERCEPTIN + docetaxel par rapport au groupe docetaxel seul (30,5 mois contre 22,1 mois, $p=0,0062$).

La toxicité principale d'HERCEPTIN a été hématologique (neutropénie) et cardiaque.

Selon le RCP : « L'utilisation d'HERCEPTIN est associée à une cardiotoxicité. Une surveillance étroite de la fonction cardiaque doit être réalisée chez toutes les patientes susceptibles d'être traitées ».

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer du sein métastatique 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 ligne (en association à un taxane) ou troisième ligne (monothérapie) ;
Il existe des alternatives thérapeutiques ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le cancer du sein métastatique représente un fardeau important en termes de santé publique. Le fardeau de la maladie dans la partie de cette population des patients susceptible de bénéficier d'HERCEPTIN (cancer du sein métastatique surexprimant HER2) est modéré.

Le besoin thérapeutique dans cette indication est insuffisamment couvert.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des associations thérapeutiques utilisées à ce jour, l'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est modéré.

La transposabilité des résultats des essais n'est pas assurée.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité HERCEPTIN. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'association d'HERCEPTIN à un taxane (paclitaxel ou docetaxel) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 apporte une ASMR importante (niveau II) en termes d'efficacité.

En monothérapie de troisième ligne de traitement du cancer du sein métastatique, la prise en compte des données cliniques disponibles¹ ne permet pas de reconnaître, quatre ans après, une ASMR à HERCEPTIN.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade métastatique du cancer du sein, un traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie) améliore souvent la qualité de vie et peut prolonger la survie.

En cas d'échec des chimiothérapies à base d'anthracyclines, des traitements à base de taxanes, vinorelbine (seule ou associée au fluoro-uracile) sont utilisés. Chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2, l'association chimiothérapie par taxane et HERCEPTIN suggère un meilleur bénéfice sur la survie en comparaison à la chimiothérapie seule.

¹ Cf. Avis de la Commission du 4 avril 2001

4.4. Population cible

La population cible de HERCEPTIN est représentée par les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 regroupant deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée
- les stades localisés qui évolueront vers le stade métastatique.

Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes :

- En France, l'incidence du cancer du sein a été estimée à environ 42 000 cas en 2000²
- Le stade métastatique d'emblée représente 5%³ à 15%⁴ des cas
- Le stade métastatique après évolution locale représente 28%⁵ des cas
- 85%⁶ des patientes sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie.

Sur la base de ces données, le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée est estimé à 5 300 patientes. Le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade localisé évoluant vers le stade métastatique est estimé à 10 000 patientes. Au total, 15 300 patientes sont à un stade métastatique.

30% des cancers surexpriment le gène HER2⁷.

Le nombre de cas incidents traité par HERCEPTIN est estimée à environ 4 600 patientes par an.

Selon une étude pharmaco-épidémiologique (non publiée) réalisée par la firme, la durée moyenne de traitement par HERCEPTIN serait d'environ 16 mois. Par conséquent, le nombre de cas prévalent est estimée à environ 6 000 cas.

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.

2 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

3 FRANCIM

4 enquête FLNCC

5 Enquête Louis Harris 2003

6 Enquête Louis Harris 2003

7 US Department of Health and human services «new monoclonal antibody approved for advanced breast cancer 25 September 1998