

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**HERCEPTIN 600 mg/5 ml solution pour injection sous-cutanée (trastuzumab), anticorps monoclonal****Pas d'avantage clinique démontré par rapport à la forme intraveineuse dans le traitement du cancer du sein HER2+ précoce ou métastatique****L'essentiel**

- ▶ La nouvelle formulation sous-cutanée d'HERCEPTIN a les mêmes indications d'AMM que la forme intraveineuse dans le traitement du cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2.
- ▶ Cette formulation sous-cutanée pourrait en pratique, en monothérapie adjuvante ou en traitement d'entretien en situation métastatique, apporter une certaine commodité d'emploi (durée d'administration plus courte, voie d'administration moins invasive, durée de préparation raccourcie).
- ▶ L'administration d'HERCEPTIN (par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse) nécessite une surveillance du patient pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour surveiller les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration.

Stratégie thérapeutique

- HERCEPTIN peut être utilisé dans le traitement des cancers du sein HER2 positifs précoces (situations néo-adjuvante et adjuvante) ainsi qu'en situation métastatique
 - Les stratégies thérapeutiques varient selon le stade du cancer.
 - Stade précoce : une chimiothérapie néo-adjuvante à base d'anthracycline et de taxane est recommandée en cas de cancer du sein localisé invasif ou inflammatoire. Le trastuzumab peut être ajouté si le cancer du sein est HER2+. Un traitement adjuvant (chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane associée au trastuzumab) est indiqué chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé avec ou sans atteinte ganglionnaire mais présentant un risque de rechute important (> 10 % à 10 ans).
 - Stade métastatique : le traitement de première ligne recommandé est le trastuzumab, en association à un taxane (paclitaxel ou docétaxel) et ce, indépendamment du statut hormonal. L'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane est préférable à la bithérapie seule.
 - Le trastuzumab est poursuivi après la chimiothérapie d'induction en monothérapie pendant une durée totale d'un an en situation adjuvante ou chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie en cas de maladie métastatique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

La présentation en administration sous-cutanée d'HERCEPTIN est une alternative à la formulation intraveineuse de trastuzumab dans la prise en charge des patients atteints de cancer du sein HER2 positif relevant d'un traitement par trastuzumab.

Données cliniques

- L'efficacité de la forme sous-cutanée de trastuzumab par rapport à la forme intraveineuse a été évaluée dans une étude de non-infériorité de phase III ayant inclus 596 femmes atteintes d'un cancer précoce du sein HER2+.
- La non infériorité du trastuzumab SC par rapport à la voie IV a été démontrée sur les deux co-critères principaux : ratio de la moyenne géométrique des concentrations résiduelles (Cmin SC/Cmin IV) et réponse anatomopathologique complète (absence de cellule tumorale invasive dans le sein).

- Dans cette même étude, aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. La tolérance globale du trastuzumab SC a été comparable à celle du trastuzumab IV en termes de nature et d'incidence des événements rapportés. Les réactions liées à l'administration (tous grades confondus) ont été plus nombreuses dans le groupe de traitement par voie sous-cutanée que dans le groupe de traitement par voie intraveineuse.

Selon le RCP de la spécialité HERCEPTIN SC, « bien que des réactions graves liées à l'administration, comprenant dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme, tachycardie, désaturation en oxygène et détresse respiratoire, n'aient pas été rapportées dans l'étude clinique avec la formulation sous-cutanée de HERCEPTIN, la prudence est nécessaire, car celles-ci ont été associées à la formulation intraveineuse. Les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'administration pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes. »

Les données d'immunogénicité ont été cohérentes avec l'expérience antérieure de la voie IV et aucun nouveau signal n'apparaît vis-à-vis du nouvel excipient de la voie sous-cutanée (rHuPH20). Des données de tolérance à long terme seront nécessaires à l'évaluation du profil d'immunogénicité (anticorps anti-rHuPH20) et de tolérance au long cours de cette nouvelle formulation galénique.

- Aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance d'HERCEPTIN par voie sous-cutanée n'est à ce jour disponible chez les patients en situation métastatique.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HERCEPTIN par voie sous-cutanée est important.
- HERCEPTIN par voie sous-cutanée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** par rapport à HERCEPTIN par voie intraveineuse (ASMR V, inexistante).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 solidarité nationale.

** 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 ».

