

HERCEPTIN® (Trastuzumab)

(80 cas en indications hors référentiels **2017**, soit 1,3 % de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

INDICATIONS HORS REFERENTIELS (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

80 cas au total, dont 2 indications principales identifiées hors référentiel représentant 28 % des indications hors référentiels de la spécialité (Source données CAQES 2017)

Pour information le taux de prescription global en indications hors référentiel pour la spécialité concernée est de 12 % (données OPALE)

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CAQES renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Comparaison nb cas indications hors référentiel 2017/2016

	2017	2016
Nb cas toutes spécialités confondues	6199	5468
Nb cas Herceptin®	80 (1,3%)	66 (1,2%)

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. **TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE DES INDICATIONS IDENTIFIÉES EN 2017**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF, ...)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Cancer estomac ou de la jonction gastro-oesophagienne HER2+ en 1ère ou 2ème ligne métastatique associé à protocole FOLFOX (fluorouracile + oxaliplatine)	IdD	C	<p>Soularue 2015 Une étude rétrospective en première ligne sur 34 patients métastatiques dont 29 recevaient un protocole FOLFOX6 modifié a comparé l'ajout ou non de trastuzumab à la chimiothérapie sur une durée de traitement de 7,5 mois. <u>Le taux de réponse global était de 41%. La survie sans progression et la survie globale étaient de 9 et 17,3 mois. La tolérance était acceptable (effets indésirables les plus fréquents de grade 3-4 : neutropénie 8,8% ; neuropathie 17,6%).</u></p> <p>Palle 2017 Une étude multicentrique rétrospective chez 104 patients en 2^{ème} ligne a comparé après progression sous un premier traitement par trastuzumab + sel de platine (dont 50 patients sous FOLFOX) la prolongation ou non du traitement par trastuzumab (dont 24 patients restant sous fluorouracile + sels de platine). <u>La continuité du traitement par trastuzumab a été significativement associée à une amélioration de la survie moyenne sans progression (4,4 vs 2,3 mois,</u></p>	<i>Indication AMM : cancer estomac métastatique HER2+ + capécitabine ou 5 FU/cisplatine chez patients non prétraités (voie IV uniquement)</i>	12/6	<p>2945 à 9495 € Par voie IV 6mg/kg première dose J1 du premier cycle puis 4 mg/kg pour les cycles suivants (entre 4 et 14 cycles selon les patients)</p> <p>NR</p>

			<u>p=0,002) et la survie globale (12,6 vs 6,1 mois, p=0,001). Dans une analyse à multivariées ce bénéfice est toujours observé avec une survie sans progression plus longue (p=0,01) et une survie globale également (p=0,004).</u>		
Cancer sein métastatique HER2+ en 1ère ligne avec protocole FUFOL (fluorouracile + acide folinique) associé à chimiothérapie	NRC		<i>Pas de références bibliographiques trouvées</i>	<i>Indications AMM: -En association avec le paclitaxel et si contre-indication aux anthracyclines ou en association avec docétaxel (HERCEPTIN®) -En association avec pertuzumab et docétaxel ou pertuzumab associé à une chimiothérapie en adjuvant ou néoadjuvant (PERJETA®)</i>	10/11

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 2,9 €)

2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cancer de l'estomac

Palle J et al. Trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric adenocarcinoma : a multicenter AGEO study. **Oncotarget 2017 ; 8(60) :101383-93**

Soularue E et al. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients : A retrospective study. **Bull Cancer 2015 ; 102 (4) :324-31**