

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

***A UTILISER UNIQUEMENT 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.***

Recommandations européennes

- **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, la stadification et le traitement du **cancer du sein métastatique** (10/2021)
- **Recommandation ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi du **cancer du sein précoce** (08/2019).
- **Recommandations ESOMA/SIOG** pour le traitement du cancer du sein chez les patients âgés (07/2021).
- **Recommandations ESMO** pour le diagnostic, le traitement et le suivi du **cancer gastrique** (09/2016).
- Recommandations adaptées au **contexte COVID-19** dans le **cancer du sein** et le **cancer gastro-œsophagien**.

Indications AMM

Cancer du sein métastatique HER2+

- Cancer du sein métastatique HER2+ **en monothérapie**, si **déjà prétraités** par au moins 2 protocoles de chimiothérapie pour maladie métastatique : **RADIATION DE LA LISTE EN SUS ET DE LA LISTE D'AGREMENT AUX COLLECTIVITES**.

AMM

- Herceptin : 28/08/2000 (150 mg IV), 26/08/2013 (SC)
- Biosimilaires formes IV/ Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018, Ogivri 150 mg : 12/12/2018 ; Ogivri 420mg : 14/06/2019 ; Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019 ; Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

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.

Avis de la transparence

- Herceptin : 28/03/2001 (IV), 20/07/2005 (IV), 02/04/2014 (SC), 02/03/2016 (IV et SC) : **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge : traitement jugé obsolète dans cette indication
- Herzuma 150 mg (18/04/2018) ; Herzuma 420 mg (07/11/2018)
Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ;
Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR insuffisant.

Agrément aux collectivités

- Herceptin : **Non, radiation (JO 26/04/2023)**
- Herzuma : Non ; Kanjinti : Non ; Ogivri : Non ; Ontruzant : Non, Trazimera : Non ; Zercepac : Non

Liste en sus

- Herceptin : Non, radiation le 01/09/2016 (JO 03/08/2016)
- Herzuma : Non ; Kanjinti : Non ; Ogivri : Non ; Ontruzant : Non, Trazimera : Non ; Zercepac : Non

Pertinence scientifique :

► Phase II, non comparative (Cobleigh et al. 1999) chez 222 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique après échec d'une ou deux lignes de chimiothérapie (traitement antérieur par anthracyclines dans 94% des cas et par un taxane dans 67% des cas). Le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 15% avec 4% de réponses complètes et 11% de réponses partielles. La médiane

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

de survie globale a été de 12,8 mois. Dans la sous population surexprimant HER2 IHC 3+ (n=172), le pourcentage de réponse globale a été de 18% et la médiane de survie globale a été de 16,4 mois.

► **Revue Cochrane 12/06/2014 sur le traitement du cancer du sein métastatique HER2** (Balduzzi et al. 2014) : Cette revue a porté sur 7 essais (n= 1497), l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par le trastuzumab/ thérapeutiques associées/ligne de traitement. Les auteurs concluent à un **effet bénéfique du trastuzumab sur la survie globale et la survie sans progression, mais à un risque augmenté de toxicité cardiaque.**

► **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012) : Essai pivot pour la voie SC, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant. → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.**

Le CHMP a considéré qu'il était acceptable d'extrapoler les données d'efficacité aux patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, mais en raison d'un risque plus important de toxicité cardiaque chez les patientes en phase métastatique traitées par trastuzumab IV, une étude de phase IV doit être conduite.

- Cancer du sein métastatique HER2+, en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé

AMM

■ Herceptin : 28/08/2000 (IV), 26/08/2013 (SC),
■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018 ; Ogivri 150 mg : 12/12/2018 ; Ogivri 420mg : 14/06/2019 ; Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019, Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

Avis de la transparence

■ Herceptin : 28/03/2001 (IV), 20/07/2005 (IV), 02/04/2014 (SC), 02/03/2016 (IV et SC) : La CT rappelle la nécessité d'ajouter le pertuzumab à cette association. **SMR important, ASMR III en association à un taxane et au pertuzumab** dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ non pré-traité.
■ Herzuma 150 mg (18/04/2018) ; Herzuma 420 mg (07/11/2018) ; Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ; Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités

■ Herceptin : 15/09/2000 (IV), 16/05/2001 (IV), 01/07/2014 (SC)
■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg : 16/10/2019 ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus

■ Herceptin : 10/05/2005 (IV), 01/07/2014 (SC)
■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019, Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

Pertinence scientifique :

► Etude de phase III, randomisée (D. J. Slamon et al. 2001), évaluant l'association trastuzumab+chimiothérapie (n=235) vs chimiothérapie seule (doxorubicine ou épirubicine+cyclophosphamide si pas de traitement antérieur par anthracycline, paclitaxel si traitement adjuvant par anthracycline ; n=234), chez des patientes atteintes d'un cancer métastatique HER2+ non traitées au préalable pour leur maladie métastatique. Après un suivi médian de 30 mois, la médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été significativement plus longue dans le groupe trastuzumab+chimiothérapie (7,4 mois) que dans le groupe chimiothérapie seule (4,6 mois) ; p<0,001. La survie globale du groupe trastuzumab a été supérieure à celle de la chimiothérapie seule : 25,1 mois vs 20,3 mois ; p=0,01.

Dans le sous-groupe des patientes traitées par paclitaxel (n=145), le temps jusqu'à progression a également été significativement plus long dans le groupe trastuzumab+paclitaxel que dans le groupe paclitaxel seul (6,9 mois versus 3,0 mois ; p<0,001. En revanche, aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été retrouvé (22,1 mois vs 18,4 mois, p=0,17).

► Etude de phase II, randomisée, en ouvert (Gasparini et al. 2007), ayant comparé l'association paclitaxel+trastuzumab (n=63) au paclitaxel seul (n=61) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traitées au préalable. Après un suivi médian de 16,6 mois, le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été significativement plus élevé dans le groupe trastuzumab+paclitaxel que dans le groupe paclitaxel seul (75% vs 56,9%, p=0,04). Dans le sous-groupe des patientes HER2+ IHC 3+ la quantité d'effet sur ce critère était plus importante (84,5% vs 47,5%, p<0,001). Aucun bénéfice en termes de survie globale quelle que soit la population étudiée n'a été mis en évidence dans cette étude.

► **Revue Cochrane 12/06/2014 sur le traitement du K du sein métastatique HER2+** (Balduzzi et al. 2014) : Cette revue a porté sur 7 essais (n= 1497), l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par le trastuzumab / thérapeutiques associées / ligne de traitement. **Les études décrivant le traitement avec le trastuzumab en 1^{ère} ligne ou en association à un protocole à base de taxanes, concluent à un effet positif sur la mortalité.** Les données concernant l'utilisation du trastuzumab après progression sont limitées.

► **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012): essai pivot **pour la voie SC**, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un **cancer du sein précoce** et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.**

Le CHMP a considéré **qu'il était acceptable d'extrapoler les données d'efficacité** aux patientes atteintes **d'un cancer du sein métastatique**, mais en raison d'un risque plus important de toxicité cardiaque chez les patientes en phase métastatique traitées par trastuzumab IV, une étude de phase IV doit être conduite.

- **Cancer du sein métastatique HER2+, en association avec le docetaxel**, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique

AMM

■ Herceptin : 10/06/2004 (IV), 26/08/2013 (SC)
■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018 ; Ogivri 150 mg : 12/12/2018 ; Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ogivri 420mg : 14/06/2019 ; Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019 ; Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

Avis de la transparence

■ Herceptin : 20/07/2005 (IV), 02/04/2014 (SC), 02/03/2016 (IV et SC) : La CT rappelle la nécessité d'ajouter le pertuzumab à cette association. **SMR important. ASMR III en association à un taxane et au pertuzumab** dans

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ non pré-traité.

■ Herzuma 150 mg (18/04/2018), Herzuma 420 mg (07/11/2018); Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018); Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019); Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019); Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019); SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités

■ Herceptin IV : Inscription d'office¹(JO 15/09/2000, 16/05/2001) / SC : 01/07/2014

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus

■ Herceptin : 10/05/2005 (IV), 01/07/2014 (SC)

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Pertinence scientifique :

► **Etude M77001** (Marty et al. 2005): Phase II, randomisée, en ouvert, comparant l'association trastuzumab+ docetaxel (n=92) vs docetaxel seul (n=94) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non traitées au préalable. Le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 61% dans le groupe trastuzumab+docetaxel vs 34% dans le groupe docetaxel (p=0,002). Une réponse complète a été observée chez 6 patientes du groupe trastuzumab+docetaxel vs 2 patientes dans le groupe docetaxel seul. La médiane de survie globale a été de 31,2 mois dans le groupe trastuzumab+docetaxel vs 22,7 mois dans le groupe docetaxel (p=0,03).

► **Revue Cochrane 12/06/2014 sur le traitement du K du sein métastatique HER2+** (Balduzzi et al. 2014) : Cette revue a porté sur 7 essais (n= 1497), l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par le trastuzumab / thérapeutiques associées / ligne de traitement. **Les études décrivant le traitement avec le trastuzumab en 1^{ère} ligne ou en association à un protocole à base de taxanes, concluent à un effet positif sur la mortalité.** Les données concernant l'utilisation du trastuzumab après progression sont limitées.

► **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012) : essai pivot pour la voie SC, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.**

Le CHMP a considéré qu'il était acceptable d'extrapoler les données d'efficacité aux patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, mais en raison d'un risque plus important de toxicité cardiaque chez les patientes en phase métastatique traitées par trastuzumab IV, une étude de phase IV doit être conduite.

¹ Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

- 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

AMM

■ Herceptin : 24/04/2007 (IV), 26/08/2013 (SC)
■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018 ; Ogivri 150 mg : 12/12/2018 ; Ogivri 420mg : 14/06/2019 ; Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019, Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

Avis de la transparence

■ Herceptin : 19/03/2008 (IV), 02/04/2014 (SC), 02/03/2016 (IV et SC) : Le **SMR** reste **important**, **ASMR** inchangé (V) dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ (absence de données dans les situations où l'hormonothérapie pourrait être utilisée en 1^{ère} intention).
■ Herzuma 150 mg (18/04/2018), Herzuma 420 mg (07/11/2018), Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ; Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités

■ Herceptin IV : Inscription d'office¹ (JO 15/09/2000, 16/05/2001) / SC : 01/07/2014.
■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus

■ Herceptin : Inscription d'office¹ pour la voie IV (JO 10/05/2005)/ 01/07/2014 (SC)
■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

► **Etude TAnDEM** (Kaufman et al. 2009) : randomisée en ouvert évaluant l'association trastuzumab+anastrozole (n=103) vs anastrozole seul (n=104) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ et ménopausées. L'association trastuzumab+anastrozole a démontré sa supériorité vs anastrozole seul en termes de survie sans progression (critère de jugement principal) : 4,8 mois vs 2,4 mois ; p=0,0016. Aucune différence significative n'a été observée en termes de médiane de survie globale (28,5 mois vs 23,9 mois, p=0,325).

► Etude eLEcTRA (Huober et al. 2012) : randomisée, en ouvert, évaluant l'association trastuzumab+létrozole (n=26) vs létrozole seul (n=31) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ et RH+ métastatique non traitées au préalable. Le pourcentage de patientes ayant une atteinte métastatique uniquement osseuse était de 23% dans les deux groupes et la majorité des patientes avait une atteinte métastatique viscérale. Aucune différence significative n'a été observée en termes de temps médian jusqu'à progression (critère de jugement principal) : 14,1 mois dans le groupe trastuzumab + létrozole versus 3,3 mois dans le groupe létrozole seul, p=0,23. Cette étude n'a cependant pas inclus le nombre de sujets nécessaires prévus au protocole (150 par groupe).

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

- ▶ Etude non comparative chez 33 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, RH+ métastatique non traitées au préalable ou en échec du tamoxifène (Marcom et al. 2007). Peu de patientes avaient une atteinte métastatique uniquement osseuse (n=3, 9%). Parmi les patientes évaluables (n=31), le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal) a été de 26% (1 réponse complète, 7 réponses partielles).
- ▶ **Revue Cochrane 12/06/2014 sur le traitement du K du sein métastatique HER2+** (Balduzzi et al. 2014) : Cette revue a porté sur 7 essais (n= 1497), l'objectif était d'évaluer **l'efficacité et la tolérance** du traitement par le trastuzumab / thérapeutiques associées / ligne de traitement. Les auteurs concluent à un **effet bénéfique du trastuzumab sur la survie globale et la survie sans progression, mais à un risque augmenté de toxicité cardiaque.**
- ▶ **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012): essai pivot **pour la voie SC**, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un **cancer du sein précoce** et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.**

Cancer du sein précoce :

- Cancer du sein **précoce HER2+**, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et **radiothérapie** (si indiquée)

AMM	<ul style="list-style-type: none">■ Herceptin : 22/05/2006 (IV), 26/08/2013 (SC)■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018 ; Ogivri 150 mg : 12/12/2018, Ogivri 420mg : 14/06/2019, Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019 ; Zercepat 150 mg : 27/07/2020, Zercepat 60 mg : 14/04/2021, Zercepat 240 mg : 17/06/2021
Avis de la transparence	<ul style="list-style-type: none">■ Herceptin : <u>04/10/2006</u> (IV), <u>02/04/2014</u> (SC), <u>25/05/2016</u> (IV et SC) / Forme IV : le SMR reste important, ASMR importante (II) dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réséqué. ; Forme SC : SMR important, ASMR V = complément de gamme. <u>Place dans la stratégie thérapeutique</u> : Herceptin, en association à la chimiothérapie, est un traitement de 1^{re} intention en adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein HER2+.■ Herzuma 150 mg (<u>18/04/2018</u>), Herzuma 420 mg (<u>07/11/2018</u>) , Kanjinti 150 mg et 420 mg (<u>13/06/2018</u>) ; Ogivri 150 mg (<u>20/02/2019</u>) et 420 mg (<u>04/09/2019</u>) ; Ontruzant 150 mg (<u>27/06/2018</u>) et 420 mg (<u>17/04/2019</u>) ; Trazimera 150 mg (<u>19/09/2018</u>) et 420 mg (<u>26/06/2019</u>) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).
Agrément aux collectivités	<ul style="list-style-type: none">■ Herceptin IV : Inscription d'office¹ (JO <u>15/09/2000</u>, <u>16/05/2001</u>) / SC : <u>01/07/2014</u>■ Herzuma 150 mg : <u>24/07/2018</u> ; Herzuma 420 mg : <u>18/01/2019</u> ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : <u>14/08/2018</u> ; Ogivri 150 mg : <u>29/03/2019</u> et <u>11/04/2019</u> ; Ogivri 420 mg : <u>13/11/2019</u> ; Ontruzant 150 mg : <u>14/08/2018</u> ; Ontruzant 420 mg : <u>18/07/2019</u> ; Trazimera 150 mg : <u>26/12/2018</u> et 420 mg (<u>16/10/2019</u>) ; Zercepat 60 mg : <u>26/10/2021</u> ; Zercepat 150 mg : <u>05/02/2021</u> ; Zercepat 420 mg : <u>26/10/2021</u>.
Liste en sus	<ul style="list-style-type: none">■ Herceptin : Inscription d'office¹ pour la voie IV (JO <u>10/05/2005</u>)/ <u>01/07/2014</u> (SC)

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Pertinence scientifique :

► **Étude pivot HERA** (Piccart-Gebhart et al. 2005) : phase III, randomisée, en ouvert, ayant comparé un traitement par Herceptin durant 1 an (n=1694) ou 2 ans (n=1694) versus pas de traitement (n=1693) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+ réséqué ayant reçu au minimum 4 cycles de chimiothérapie (néo)adjuvante ± radiothérapie.

Seuls les résultats intermédiaires après un suivi médian de 12,5 mois comparant le groupe trastuzumab 1 an et le groupe comparateur étaient disponibles lors de l'évaluation initiale. Le pourcentage de survie sans maladie (critère de jugement principal) a été plus élevé dans le groupe trastuzumab 1 an que dans le groupe comparateur : 92,5% versus 87,0% HR=0,54 IC95% = [0,43 ; 0,67].

Les données obtenues après un suivi médian de 8 ans (Goldhirsch et al. 2013a), suggèrent le maintien du bénéfice d'un traitement adjuvant par trastuzumab séquentiel à la chimiothérapie en termes de survie sans maladie : 71,2% versus 64,8% HR = 0,76 IC95= [0,67 ; 0,86] et de survie globale : 83,9% versus 77,4% HR = 0,76 IC95% = [0,65 ; 0,88].

Aucune différence entre le groupe trastuzumab 1 an et trastuzumab 2 ans n'a été mise en évidence sur ces critères d'efficacité. Ces données ont été obtenues après l'amendement du protocole pour permettre l'utilisation du trastuzumab en adjuvant dans le groupe comparateur (n=884, 52,1%).

► **Revue Cochrane** (Yin et al. 2011) évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué. Cette revue a porté sur 6 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie. Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où cette méta-analyse regroupe des protocoles de chimiothérapie très différents et n'a pas pris en compte les résultats finaux de l'étude HERA

► **Revue Cochrane** (Moja et al. 2012) évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résécable ou réséqué. Cette revue a porté sur 8 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en néoadjuvant ou adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie.

► **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012) : essai pivot **pour la voie SC**, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un **cancer du sein précoce** et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.**

- Cancer du sein **précoce HER2+**, après une chimiothérapie adjuvante avec la **doxorubicine** et le **cyclophosphamide**, en association avec le **paclitaxel** ou le **docétaxel**

AMM

■ 20/04/2011 (IV), 26/08/2013 (SC)

■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018 ; Ogivri 150 mg : 12/12/2018 ; Ogivri 420mg : 14/06/2019 ; Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019, Zercepac 150 mg :

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg :
17/06/2021

Avis de la transparence

■ 02/04/2014 (SC), 25/05/2016 (IV et SC) / Forme IV : **SMR important, ASMR importante (II)** dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réséqué. Forme SC : **SMR important, ASMR V** = complément de gamme.

Place dans la stratégie thérapeutique : Herceptin, en association à la chimiothérapie, est un traitement de **1^{ère} intention** en adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein HER2+.

■ Herzuma 150 mg (18/04/2018) ; Herzuma 420 mg (07/11/2018) ; Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ; Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités

■ Herceptin IV : Inscription d'office¹ (JO 15/09/2000, 16/05/2001) / SC : 01/07/2014

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus

■ Herceptin : Inscription d'office¹ pour la voie IV (JO 10/05/2005) / 01/07/2014 (SC)

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Pertinence scientifique :

► L'extension d'indication repose sur les résultats de **3 phases III**, multicentriques, ouvertes, randomisées. Les études **NCCTG N9831** (n=1633) et **NSABP B31** (n=2043), qui ont fait l'objet d'une analyse groupée (Romond et al. 2005), ont évalué l'intérêt clinique de l'association d'un traitement par trastuzumab avec le paclitaxel après une chimiothérapie associant doxorubicine + cyclophosphamide (AC) ; et l'étude **NCCTG N9831** a également évalué l'ajout de façon **séquentielle** de Herceptin® à une chimiothérapie AC → P (paclitaxel) chez des patients atteints d'un cancer du sein en situation adjuvante avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie. Les résultats de ces essais ont montré un meilleur **taux de survie sans progression et de survie globale dans le groupe avec trastuzumab**. Ces essais ont également mis en évidence des taux de survenue de métastases différents selon les bras de traitement avec des métastases observées chez **193** patientes des groupes de référence et chez **96** patientes des bras traités par trastuzumab. Les données obtenues après un suivi médian de 8 ans (Perez et al. 2014), suggèrent le maintien du bénéfice d'un traitement adjuvant par trastuzumab concomitant à la chimiothérapie en termes de survie sans maladie et de survie globale.

► **Revue Cochrane** (Yin et al. 2011) évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué. Cette revue a porté sur 6 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant par rapport aux patientes des

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
 OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie. Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où cette méta-analyse regroupe des protocoles de chimiothérapie très différents et n'a pas pris en compte les résultats finaux de l'étude HERA.

► **Revue Cochrane** (Moja et al. 2012) évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résecable ou réséqué. Cette revue a porté sur 8 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en néoadjuvant ou adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie.

► **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012) : essai pivot **pour la voie SC**, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un **cancer du sein précoce** et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.**

- Cancer du sein **précoce HER2+**, en association à une chimiothérapie adjuvante associant le **docétaxel** et le **carboplatine**

AMM ■ 20/04/2011 (IV), 26/08/2013 (SC)
 ■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018 ; Ogivri 150 mg : 12/12/2018 ; Ogivri 420mg : 14/06/2019, Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019, Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

Avis transparence ■ 25/05/2016 (IV et SC) / Forme IV : **SMR important, ASMR importante (II)** dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réséqué. Forme SC : **SMR important, ASMR V** = complément de gamme.

Place dans la stratégie thérapeutique : Herceptin, en association à la chimiothérapie, est un traitement de **1^{ère} intention** en adjuvant du cancer du sein HER2+.

■ Herzuma 150 mg (18/04/2018) ; Herzuma 420 mg (07/11/2018) ; Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ; Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités ■ Herceptin IV : Inscription d'office¹ (JO 15/09/2000, 16/05/2001) / SC : 01/07/2014.

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus ■ Herceptin : Inscription d'office¹ pour la voie IV (JO 10/05/2005)/ 01/07/2014 (SC)
 ■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et
420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ;
Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Pertinence scientifique :

► L'étude **BCIRG 0068** (D. Slamon et al. 2011) : étude comparative, randomisée, en ouvert, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein réséqué HER2+ en situation adjuvante. L'étude a comparé 3 protocoles de chimiothérapie : doxorubicine+cyclophosphamide suivi de docetaxel (n=1073)/doxorubicine+cyclophosphamide suivi de docetaxel+carboplatine+trastuzumab (n=1074)/docétaxel+cyclophosphamide+trastuzumab (n=1074).

L'étude a montré un bénéfice en termes de taux de **survie sans progression à 5 ans**, et de **survie globale** (critère secondaire) pour les patients de chacun des bras contenant du trastuzumab par rapport au bras de référence

► **Revue Cochrane** (Yin et al. 2011) évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ réséqué. Cette revue a porté sur 6 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie. Ces résultats sont à interpréter avec précaution dans la mesure où cette méta-analyse regroupe des protocoles de chimiothérapie très différents et n'a pas pris en compte les résultats finaux de l'étude HERA.

► **Revue Cochrane** (Moja et al. 2012) évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résécable ou réséqué. Cette revue a porté sur 8 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en néoadjuvant ou adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie.

► Etude HannaH (Ismael et al. 2012) : essai pivot pour la voie SC, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV.

- Cancer du sein **précoce HER2+** en association à une **chimiothérapie néoadjuvante**, suivie d'un traitement **adjuvant** avec trastuzumab, chez les patients ayant une **maladie localement avancée** (y compris inflammatoire) ou des **tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre**

AMM

■ Herceptin : 19/12/2011 (IV), 26/08/2013 (SC)
■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg : 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018, Ogivri 150 mg : 12/12/2018, Ogivri 420mg : 14/06/2019, Ontruzant 150 mg : 15/11/2017, Ontruzant 420 mg : 27/03/2019, Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Trazimera 420 mg : 08/05/2019, Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

Avis transparence

■ 09/01/2013 (IV), 02/04/2014 (SC), 25/05/2016 (IV et SC) / **Forme IV : le SMR reste important ; ASMR mineure (IV)** dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+. **Forme SC : SMR important, ASMR V = complément de gamme.**
Place dans la stratégie thérapeutique : Herceptin, en association à la chimiothérapie, est un traitement de **1^{ère} intention** en adjuvant ou néoadjuvant du cancer du sein HER2+.

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

■ Herzuma 150 mg (18/04/2018) ; Herzuma 420 mg (07/11/2018) ; Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ; Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités ■ Herceptin IV : Inscription d'office¹ (JO 15/09/2000, 16/05/2001) / SC : 01/07/2014

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus ■ Herceptin : Inscription d'office¹ pour la voie IV (JO 10/05/2005) / 01/07/2014 (SC)
■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019 ; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019) ; Zercepac 60 mg : 26/10/2021 ; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Pertinence scientifique :

► L'étude **NOAH** (Gianni et al. 2010), en situation néoadjuvante-adjuvante, étude pivot de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, a étudié l'efficacité clinique d'une administration simultanée d'Herceptin® avec une chimiothérapie néoadjuvante incluant à la fois une **anthracycline** et un **taxane**, suivie par un traitement adjuvant avec Herceptin®, jusqu'à une **durée totale de traitement d'un an**. L'étude a inclus des patients (n = 333) atteints d'un cancer du sein précoce nouvellement diagnostiqué localement avancé (stade III) ou inflammatoire. Les patients avec des **tumeurs HER2+** ont été randomisés pour recevoir soit une chimiothérapie néoadjuvante associée à un traitement néoadjuvant-adjuvant avec Herceptin®, soit une chimiothérapie néoadjuvante seule.

La durée médiane de suivi dans le bras Herceptin® a été de 3,8 ans. Un bénéfice absolu de 13 points en faveur du bras Herceptin® a été estimé en termes de **taux de survie sans événement à 3 ans** (65 % vs 52 %), objectif principal de l'étude.

Des données actualisées (après l'amendement au protocole pour permettre l'utilisation du trastuzumab en adjuvant dans le groupe comparateur) de cette étude pivot ont été publiées (Gianni et al. 2014). Après un suivi médian de 5,4ans, on observe un maintien du bénéfice de l'ajout du trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante puis poursuivi en monothérapie adjuvante sur le pourcentage de survie sans maladie : 58% vs 43%, HR = 0,64 IC_{95%} = [0,44 ; 0,93] ; sans gain sur la survie globale : 74% vs 63%, HR=0,66 IC_{95%} = [0,43 ; 1,01].

► Les études **HERA** (n=5102) et **PHARE** (n=3382) ont cherché à définir la durée optimale de traitement par trastuzumab après une chimiothérapie adjuvante chez les femmes atteintes de cancer du sein précoce HER+ (Goldhirsch et al. 2013b) (Pivot et al. 2013). L'étude HERA conclut **qu'après 8 ans de suivi**, une durée de traitement de **2 ans ne fait pas mieux qu'une année** ; Dans l'étude PHARE, après un suivi de 3,5 ans, la durée de traitement de 6 mois n'a pas été non-inférieure à la durée de 12 mois.

► Etude de phase III, randomisée, ouverte (Buzdar et al. 2007), évaluant l'efficacité du trastuzumab administré de façon concomitante à une chimiothérapie néoadjuvante (4 cycles de paclitaxel suivis de 4 cycles de FEC=5-FU, epirubicine, cyclophosphamide) vs cette même chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+, résecable et non inflammatoire. Le recrutement dans le groupe chimiothérapie seule a été arrêté après l'inclusion de la 42^{ème} patiente suite à l'obtention de résultats issus d'une analyse intermédiaire montrant un pourcentage de réponse histologique complète (critère de jugement

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

principal) plus élevé dans le groupe trastuzumab que dans le groupe comparateur : 65,2% vs 26,3% (p=0,02). L'analyse du critère de jugement secondaire de survie sans maladie avec un suivi médian de 36,1 mois, a suggéré un pourcentage de survie sans maladie de 100% dans le groupe trastuzumab en association à la chimiothérapie néoadjuvante vs 85,3% dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante seule (p=0,041).

Vingt-deux patientes supplémentaires ont été incluses dans une cohorte additionnelle non randomisée, et traitées par trastuzumab en association à la chimiothérapie néo-adjuvante. Dans cette cohorte additionnelle, le pourcentage de réponse histologique complète a été de 54,5%.

► **Etude Z1041** (Buzdar et al. 2013) : évaluant un « traitement séquentiel » (4 cycles de FEC-75 suivis de 4 cycles de paclitaxel+trastuzumab) à un « traitement concomitant » (4 cycles de paclitaxel+trastuzumab suivis de 4 cycles de FEC-75+ trastuzumab) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ localement avancé (tumeur > 2 cm ou au moins un ganglion envahi). Aucune différence n'a été observée en termes de réponse complète au niveau de la tumeur primitive (critère de jugement principal) : 56,5% versus 54,2 % : OR = 0,90 IC95% = [0,55 ; 1,49].

► **Revue Cochrane** (Moja et al. 2012) évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant et/ou adjuvant par trastuzumab concomitant ou séquentiel à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ résécable ou réséqué. Cette revue a porté sur 8 études cliniques. La méta-analyse montre une amélioration significative de la survie sans maladie chez les patientes ayant reçu du trastuzumab en néo-adjuvant ou adjuvant par rapport aux patientes des groupes comparateurs. Une amélioration de la survie globale a également été observée lorsque le trastuzumab est administré de façon concomitante à la chimiothérapie.

► **Etude HannaH** (Ismael et al. 2012) : essai pivot **pour la voie SC**, phase III, conduit chez des patientes atteintes d'un **cancer du sein précoce** et selon un schéma néoadjuvant-adjuvant → **Non-infériorité de la formulation SC de Herceptin® comparé à la formulation IV**.

- Adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la **jonction œsogastrique HER2+**, en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique

L'Herceptin® par voie SC n'a pas d'AMM dans le cancer gastrique.

AMM

■ Herceptin : 19/01/2010 (uniquement voie IV)

■ Biosimilaires / Herzuma 150 mg: 09/02/2018, Herzuma 420 mg : 20/09/2018, Kanjinti (150 et 420 mg) : 16/05/2018, Ogivri 150 mg : 12/12/2018, Ogivri 420mg : 14/06/2019, Ontruzant 150 mg : 15/11/2017 ; Trazimera 150 mg : 26/07/2018, Zercepac 150 mg : 27/07/2020, Zercepac 60 mg : 14/04/2021, Zercepac 240 mg : 17/06/2021

Avis de la transparence (IV)

■ Herceptin : 16/02/2011 (IV), 11/05/2016 (IV) : **Le SMR reste important. ASMR inchangée (IV mineure)** en termes d'efficacité (niveau de preuve non optimal) dans la stratégie de prise en charge de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique au stade métastatique avec surexpression tumorale de HER2.

■ Herzuma 150 mg (18/04/2018) ; Herzuma 420 mg (07/11/2018) ; Kanjinti 150 mg et 420 mg (13/06/2018) ; Ogivri 150 mg (20/02/2019) et 420 mg (04/09/2019) ; Ontruzant 150 mg (27/06/2018) et 420 mg (17/04/2019) ; Trazimera 150 mg (19/09/2018) et 420 mg (26/06/2019) : SMR important, ASMR V par rapport à l'Herceptin IV (ou autres dosages).

Agrément aux collectivités

■ Herceptin IV : Inscription d'office¹ (JO 15/09/2000, 16/05/2001) / SC : 01/07/2014

■ Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 et 11/04/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ;

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

Ontruzant 420 mg : 18/07/2019; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019); Zercepac 60 mg : 26/10/2021; Zercepac 150 mg : 05/02/2021; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Liste en sus

- Herceptin IV : Inscription d'office¹ pour la voie IV (JO 10/05/2005)
- Herzuma 150 mg : 24/07/2018 ; Herzuma 420 mg : 18/01/2019 ; Kanjinti 150 mg et 420 mg : 14/08/2018 ; Ogivri 150 mg : 29/03/2019 ; Ogivri 420 mg : 13/11/2019 ; Ontruzant 150 mg : 14/08/2018 ; Ontruzant 420 mg : 18/07/2019; Trazimera 150 mg : 26/12/2018 et 420 mg (16/10/2019); Zercepac 60 mg : 26/10/2021; Zercepac 150 mg : 05/02/2021 ; Zercepac 420 mg : 26/10/2021.

Place dans la stratégie thérapeutique : Herceptin® est la seule thérapie ciblée disposant d'une AMM en association à une chimiothérapie pour le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2+ chez les patients non précédemment traités pour leur maladie métastatique et représente donc la thérapie ciblée de choix dans ces indications.

Pertinence scientifique :

► **Etude clinique ToGA** (Bang et al. 2010): phase III contrôlée, randomisée, en ouvert et multicentrique (n=594), comparant le trastuzumab en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et de cisplatine (n=298) versus la chimiothérapie seule (n=294), en première ligne de traitement chez des patients atteints de cancer gastrique avancé avec surexpression tumorale de HER-2.

Cette étude pivot montre une survie globale chez les patients Her2+ de **13,8 mois** en moyenne contre **11,1 mois** chez les patients traités uniquement par chimiothérapie. Les taux des effets indésirables globaux de grades 3 ou 4 ainsi que des effets indésirables cardiaques ne diffèrent pas entre les 2 groupes.

► Revue Cochrane (Song, Zhu, et Lu 2016) portant sur l'utilisation des thérapies ciblées (bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, panitumumab) dans le traitement en L1 du cancer gastrique avancé. Onze études incluant 4014 patients ont été analysées. Les auteurs concluent (sans discriminer les thérapies ciblées) à :

- **une augmentation du risque d'EI (sévères ou non)**, avec un niveau de preuve modéré.
- un **effet modeste sur la mortalité** (HR=0,92 ; IC_{95%} [0,80 ; 1,05]), **sur la survie sans progression** (HR=0,90 ; IC_{95%} [0,78 ; 1,04]) **ainsi que sur la réponse tumorale** (OR=2,23 ; IC_{95%} [1,27 ; 3,92]), comparativement à une chimio seule (niveau de preuve faible).

INDICATIONS AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association au trastuzumab. Ces indications ne sont pas mentionnées dans les RCP de trastuzumab à ce jour.

Concernant la prise en charge de trastuzumab cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, août 2021) et document explicatif OMEDIT IDF.

- **Cancer du sein métastatique HER2+ ou localement récidivant non résécable, en association avec le docétaxel et le pertuzumab**, chez les patients non prétraités par un traitement anti-HER2 ou par chimiothérapie pour leur maladie métastatique (AMM miroir Perjeta®)

AMM européenne

■ Perjeta® : 04/03/2013

Avis de la transparence

■ Perjeta® : 24/07/2013 : **SMR important, ASMR III.**

Agrément aux collectivités

■ Perjeta® : 05/12/2013

Liste en sus

■ Perjeta® : 05/12/2013

Pertinence scientifique :

► **Etude CLEOPATRA** (Swain et al. 2013) : phase III, contrôlée (= *pertuzumab + bithérapie par docétaxel + trastuzumab versus cette même bithérapie + placebo, chez 808 patientes atteintes d'un cancer*

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+), sur la **survie sans progression radiologique** (gain absolu de 6,1 mois) et sur la **survie globale** (HR= 0,62 [0,51 ; 0,75], résultat toutefois suggéré par une 2^{ème} analyse intermédiaire non prévue au protocole),

Il peut être attendu un impact important du pertuzumab associé au trastuzumab et au docétaxel **en termes de réduction de la morbi-mortalité** mais importance de l'impact attendu sur la réduction de la mortalité **difficilement appréciable** (médiane de survie globale non atteinte au moment de la 2^{nde} analyse intermédiaire).

- **Cancer du sein métastatique HER2+**, en association avec le **lapatinib**, chez les patientes ayant des **récepteurs hormonaux négatifs**, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie (AMM miroir Tyverb®)

AMM européenne	■ 25/07/2013
Avis de la transparence	■ 25/06/2014 : SMR modéré, ASMR V.
Agrément aux collectivités	■ 11/07/2017
Liste en sus	■ Non

Place dans la stratégie thérapeutique : compte tenu de l'évolution récente de la prise en charge du cancer du sein HER2+, métastatique, avec l'arrivée du pertuzumab (Perjeta®) en 1^{ère} ligne, du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) en 2^{ème} ligne et des données disponibles de l'association lapatinib + trastuzumab chez des patients lourdement pré-traités en échec sous trastuzumab et chimiothérapie, le lapatinib (Tyverb®) en association au trastuzumab représente une solution thérapeutique en 3^{ème} ligne et plus.

Pertinence scientifique :

► **Essai de phase III EGF104900** (Blackwell et al. 2010) (Blackwell et al. 2012): l'efficacité et la tolérance du lapatinib en association au trastuzumab ont été comparées à celles du lapatinib seul dans une étude de **phase III, randomisée, ouverte** chez **296 patientes** atteintes d'un cancer du sein métastatique sur-exprimant HER2, ayant préalablement été **exposées aux anthracyclines et taxanes** et ayant présenté une progression sous leur traitement le plus récent comprenant du trastuzumab (148 patientes dans chaque groupe). La **médiane de survie sans progression** (critère de jugement principal) évaluée par l'investigateur a été **augmentée de +3,9 semaines** (HR = 0,73 ; IC95% : [0,57 ; 0,93], p<0,008) et : la **médiane de survie globale** a été **augmentée de 4,5 mois** en faveur du groupe lapatinib + trastuzumab (HR=0,74 ; IC95% : [0,57 ; 0,97] ; p= 0,026). NB : le lapatinib en monothérapie (compareteur), n'a pas d'indication dans le cancer du sein HER2 positif métastatique (*cependant aucun comparateur pertinent n'avait d'AMM dans cette indication à la mise en place de l'étude en 2005*).

► Les **résultats de tolérance des 2 études support** réalisées en situation néo-adjuvante (**EGF106903/NeoALTT019** (Baselga et al. 2012) et **LPT109096**) étaient similaires au profil de tolérance de l'association lapatinib + trastuzumab observé dans l'étude EGF104900 et cohérents avec les EI connus pour ces 2 molécules.

► **Revue Cochrane 12/06/2014 sur le traitement du K du sein métastatique HER2+** (Balduzzi et al. 2014): Cette revue a porté sur 7 essais (n= 1497), l'objectif était d'évaluer **l'efficacité et la tolérance** du traitement par le trastuzumab / thérapeutiques associées / ligne de traitement. Les auteurs concluent à un **effet bénéfique du trastuzumab sur la survie globale et la survie sans progression, mais à un risque augmenté de toxicité cardiaque.**

- Traiteent **néoadjuvant** du cancer du sein HER+ localement avancé, inflammatoire ou à un **stade précoce à risque élevé de récurrence**, en association au pertuzumab et à une chimiothérapie, chez l'adulte (AMM miroir Perjeta®)

AMM européenne	■ Perjeta® : 28/07/2015
----------------	-------------------------

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

Avis de la transparence

■ Perjeta® : 06/07/2016 : **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Agrément aux collectivités

■ Perjeta® : Non

Liste en sus

■ Perjeta® : Non

Pertinence scientifique :

► **NeoSphere (WO20697)**/(Gianni et al. 2012)) Etude multicentrique de phase II comparative randomisée en **situation néoadjuvante** avec Perjeta® (n=417) en cas de cancer du sein précoce HER2 positif nouvellement diagnostiqué, localement avancé, inflammatoire et sans traitement précédent avec le trastuzumab. Cette étude a montré que l'ajout de Perjeta® à la chimiothérapie + trastuzumab en néoadjuvant augmentait le taux de réponse pathologique complète (pCR) à 45,8% contre 29,0% avec le docétaxel + trastuzumab.

► **Etude Tryphanea (BO22280)** (Schneeweiss et al. 2013): Phase II, multicentrique randomisée ayant évalué le Perjeta® **en traitement néoadjuvant** avec ou sans anthracyclines. Trois bras* : FEC+PT→PTD (n=73) ; FEC→PTD (n=75) ; PTDC (n=77).

Critère d'évaluation principal = tolérance cardiaque pendant la période de traitement néoadjuvant de l'étude. Lors de la phase du traitement néoadjuvant, 11 patientes (4 dans les groupes FEC+PT→PTD et FEC→PTD et 3 dans le groupe PTDC) ont présenté une FEVG < 50% avec une réduction ≥ 10% par rapport à la valeur à l'initiation du traitement au cours de la première phase de l'étude. Seules 2 patientes du groupe FEC→PTD ont présenté un événement symptomatique d'altération de la fonction ventriculaire gauche (dyspnée à l'effort), qui a conduit à l'arrêt du traitement

*FEC+PT→PTD : 3 cycles de 3 semaines du protocole FEC (5-FU, épirubicine et cyclophosphamide) associé à l'administration concomitante de pertuzumab et de trastuzumab, suivi de 3 cycles de 3 semaines de docétaxel+pertuzumab+trastuzumab.

FEC→PTD : 3 cycles de 3 semaines du protocole FEC, suivi de 3 cycles de 3 semaines de docétaxel + pertuzumab +trastuzumab.

PTDC : 6 cycles de 3 semaines du protocole TCH (trastuzumab, carboplatine, docétaxel) associé à l'administration concomitante de pertuzumab.

- **Cancer du sein précoce HER2+** chez l'adulte avec un **risque élevé de récurrence, traitement adjuvant en association au pertuzumab et à une chimiothérapie (AMM miroir Perjeta®)**

AMM européenne

■ Perjeta® : 31/05/2018

Avis de la transparence

■ Perjeta® : 05/06/2019 : **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Agrément aux collectivités

■ Perjeta® : Non

Liste en sus

■ Perjeta® : Non

Pertinence scientifique:

► Etude APHINITY (von Minckwitz et al. 2017) : phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant le pertuzumab (n=2400) vs placebo (n=2404) tous deux en association au trastuzumab + chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ dont la tumeur primaire a été réséquée. Le taux de survie sans maladie invasive (critère principal) a été de 92,9% dans le groupe pertuzumab vs 91,3% dans le groupe placebo (p=0,045). Le taux de survie globale (critère secondaire) a été respectivement de 3,3% vs 3,7%. Au moment de l'analyse primaire, les bénéfices du pertuzumab étaient plus manifestes dans les sous-groupes de patients avec un risque élevé de récurrence (atteinte ganglionnaire ou RH-). L'incidence des diarrhées de grade ≥3 était plus élevée dans le bras pertuzumab (9,8% vs 3,7%).

- **Cancer du sein HER2+** localement avancé ou métastatique chez l'adulte ayant reçu précédemment au moins 2 traitements anti-HER2, en association avec le trastuzumab et la capécitabine (AMM miroir Tukysa®)

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

AMM européenne	■ Tukysa® : 11/02/2021
Avis de la transparence	■ Tukysa® : 02/06/2021 : SMR important , ASMR III par rapport à l'association trastuzumab plus capécitabine utilisée seule.
Agrément aux collectivités	■ Tukysa® : 22/02/2023
Liste en sus	■ Tukysa® : Non
Pertinence scientifique : - Etude internationale randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, avec comparateur actif (HER2CLIMB).	

Ex Protocoles thérapeutiques temporaires (Ex PTT)

- Cancers du sein en situation métastatique, en association avec **paclitaxel hebdomadaire**, chez les patients non prétraités par l'association trastuzumab-paclitaxel

Ex PTT	■ RBU K du sein 06/2011
Le schéma hebdomadaire de paclitaxel semble donner des résultats supérieurs et surtout plus constants que le schéma toutes les 3 semaines. De nombreuses études de phase II non randomisées ont été réalisées avec un schéma hebdomadaire de chimiothérapie (paclitaxel, vinorelbine) ou en association avec la capécitabine. De plus, des études rétrospectives montrent un bénéfice apparent à la poursuite du trastuzumab au-delà de la progression taxanes - trastuzumab et en association avec une nouvelle chimiothérapie	
Pertinence scientifique : (Seidman et al. 2001) ; (Fountzilias et al. 2001); Xu 2006.	

- Cancers du sein en situation métastatique, **en association avec capécitabine**, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes

Ex PTT	■ RBU K sein 06/2011
Pertinence scientifique : Von Minckwitz (2009) a étudié l'efficacité d'un traitement par trastuzumab en association à la capécitabine, versus capécitabine seule, chez patientes avec cancers du sein localement avancé ou méta, avec HER-2 positif, ayant présenté une progression de la maladie sous trastuzumab associé ou non à une chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne ou en situation adjuvante. Une 1 ^{ère} analyse de cette étude montre une augmentation du temps jusqu'à progression avec un résultat de 33 semaines (8,2 mois) pour le bras capécitabine-trastuzumab, contre 24 semaines pour le bras capécitabine en monothérapie. Des études comparatives randomisées avec trastuzumab et deux agents cytotoxiques ont été publiées. L'adjonction de capécitabine à l'association docétaxel plus trastuzumab n'améliore pas significativement les résultats.	
Pertinence scientifique : (von Minckwitz et al. 2009), Wardley 2007.	

Situations non acceptables (ex RBU – référentiels de bon usage)

- Cancer du sein avec statut HER2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-

Situation non acceptable	■ RBU K sein 06/2011
---------------------------------	----------------------

Situations hors AMM pour lesquelles une analyse critique de la littérature a été faite à un temps T

- Cancer du sein **métastatique**, en association avec paclitaxel + carboplatine et en association avec docétaxel + carboplatine (protocole TCH)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL	■ RBU K sein 06/2011
L'adjonction de carboplatine (AUC 6) améliore les taux de réponse et le temps jusqu'à progression de l'association paclitaxel plus trastuzumab, sans améliorer cependant la durée de survie. Cependant l'adjonction de carboplatine n'améliore pas les résultats de l'association docétaxel plus trastuzumab.	

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

Pertinence scientifique : Perez EA et al, 2005 ; Robert N et al, 2006 ; Forbes JF et al, 2006.

- Cancer du sein métastatique en association avec vinorelbine (NAVELBINE®)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 06/2011

L'association vinorelbine + trastuzumab semble donner des résultats comparables aux associations taxanes + trastuzumab, avec un profil de tolérance favorable, mais il n'y a pas d'études comparant directement ces 2 traitements associés à l'Herceptin®. En fonction du nombre de lignes de traitement antérieures, les taux de réponses varient de 57 à 81%, les durées médianes de réponse de 7 à 17,7 mois, les temps médians jusqu'à progression de 5,6 à 16 mois et les médianes de survie de 6 à 37 mois.

Pertinence scientifique : Jahanzeb 2002 ; Burstein 2003 ; Chan 2006

- Cancer du sein métastatique en association avec gemcitabine (GEMZAR®)

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 06/2011

Deux études de phase II ont montré que l'addition du trastuzumab à une chimiothérapie comportant de la gemcitabine est associée à un taux de réponse (RR) plus élevé et à un allongement du temps jusqu'à progression (TTP) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (OS) chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+. Cependant, il s'agit **d'études portant sur peu de patientes** (64 patientes incluses dans chaque étude).

Pertinence scientifique : Brufsky 2006 ; O'Shaughnessy 2004.

- Cancer du sein métastatique en monothérapie en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne de chimiothérapie

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 06/2011

A NOTER : Dans l'indication AMM « cancer du sein métastatique HER2+ en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique » : RADIATION DE LA LISTE EN SUS prévue le 1ers septembre 2016

Deux essais de phase II menés respectivement sur 105 et sur 114 patients, dont un essai randomisé, ont évalué l'utilisation du trastuzumab en monothérapie en 1^{ère} ligne de chimiothérapie des cancers du sein métastatiques, retrouvant respectivement des taux de réponse de 19 % et de 26 %. Un essai de phase III, mené sur 222 patients, a évalué le trastuzumab chez des patients prétraités par au moins une ligne de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (prétraités par une ou deux lignes de chimiothérapies antérieures). Le taux de réponse globale a été de 11 %, avec une durée médiane de réponse de 9,1 mois et une médiane de survie de 13 mois. **Ces données n'ont pas permis en 2011 d'évaluer de façon pertinente le rapport bénéfice/risque de cette situation.**

Pertinence scientifique : Baselga 2005, Cobleigh 1999, Vogel 2002.

- Cancer du sein métastatique en association au paclitaxel, en 2^{ème} ligne ou 3^{ème} ligne de chimiothérapie

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K sein 06/2011

Une étude de phase II, de Leyland-Jones et al, menée sur 32 patients prétraités a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association trastuzumab-paclitaxel au-delà de la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, en situation métastatique. Une extension de phase III, de Tripathy et al, menée sur 247 patients a évalué le trastuzumab en association à une chimiothérapie, avec dans cette étude, un sous-groupe de patients traités par trastuzumab associé au paclitaxel.

Ces données ne sont pas suffisantes en 2011 pour établir le rapport bénéfice/risque de cette situation.

Pertinence scientifique : Leyland-Jones 2003, Tripathy 2004

Quelques liens utiles

[ASCO Clinical Practice Guideline](#)

[Guide ALD « Cancer du sein »](#)

[Rapport KCE \(08/07/2013\) « Cancer du sein chez la femme : diagnostic, prise en charge et suivi »](#)

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

Références

- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V et al, 2014, "Trastuzumab-Containing Regimens for Metastatic Breast Cancer." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6: CD006242. doi:10.1002/14651858.CD006242.pub2.
- Yung-Jue B, Van Cutsem E, Feyereislova A et al, 2010, "Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (ToGA): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial." *Lancet (London, England)* 376 (9742): 687–97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol* 2005 April 1;23(10):2162-71*
- Baselga, José, Ian Bradbury, Holger Eidtmann, Serena Di Cosimo, Evandro de Azambuja, Claudia Aura, Henry Gómez, et al. 2012. "Lapatinib with Trastuzumab for HER2-Positive Early Breast Cancer (NeoALTTO): A Randomised, Open-Label, Multicentre, Phase 3 Trial." *Lancet (London, England)* 379 (9816): 633–40. doi:10.1016/S0140-6736(11)61847-3.
- Blackwell, Kimberly L., Harold J. Burstein, Anna Maria Storniolo, Hope Rugo, George Sledge, Maria Koehler, Catherine Ellis, et al. 2010. "Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination with Trastuzumab in Women with ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (7): 1124–30. doi:10.1200/JCO.2008.21.4437.
- Blackwell, Kimberly L., Harold J. Burstein, Anna Maria Storniolo, Hope S. Rugo, George Sledge, Gursel Aktan, Catherine Ellis, et al. 2012. "Overall Survival Benefit with Lapatinib in Combination with Trastuzumab for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Final Results from the EGF104900 Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (21): 2585–92. doi:10.1200/JCO.2011.35.6725.
- Brufsky, K. Fox, M. Orlando, J. et al. Phase II study of gemcitabine and trastuzumab combination therapy in first line metastatic breast cancer (MBC) patients with HER2 overexpression ASCO 2006*
- Burstein, H. J., L. N. Harris, et al. (2003). "Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm." *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15): 2889-95*
- Buzdar, Aman U., Vera J. Suman, Funda Meric-Bernstam, A. Marilyn Leitch, Matthew J. Ellis, Judy C. Boughey, Gary Unzeitig, et al. 2013. "Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide (FEC-75) Followed by Paclitaxel plus Trastuzumab versus Paclitaxel plus Trastuzumab Followed by FEC-75 plus Trastuzumab as Neoadjuvant Treatment for Patients with HER2-Positive Breast Cancer (Z1041): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 14 (13): 1317–25. doi:10.1016/S1470-2045(13)70502-3.
- Buzdar, Aman U., Vicente Valero, Nuhad K. Ibrahim, Deborah Francis, Kristine R. Broglio, Richard L. Theriault, Lajos Pusztai, et al. 2007. "Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel Followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen." *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 13 (1): 228–33. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1345.
- Chan A, Martin M, Untch M, et al. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2- positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. *Br J Cancer.* 2006 Oct 9;95(7):788-93. Epub 2006 Sep 12*
- Cobleigh, M. A., C. L. Vogel, D. Tripathy, N. J. Robert, S. Scholl, L. Fehrenbacher, J. M. Wolter, et al. 1999. "Multinational Study of the Efficacy and Safety of Humanized Anti-HER2 Monoclonal Antibody in Women Who Have HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer That Has Progressed after Chemotherapy for Metastatic Disease." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 17 (9): 2639–48.
- Forbes JF, Kennedy J, Pienkowski T et al. BCIRG 007 : randomized phase III. trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER positive ASCO 2006*
- Fountzilas, G., D. Tsavdaridis, A. Kalogera-Fountzila, C. H. Christodoulou, E. Timotheadou, C. H. Kalofonos, P. Kosmidis, et al. 2001. "Weekly Paclitaxel as First-Line Chemotherapy and Trastuzumab in Patients with Advanced Breast Cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II Study." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 12 (11): 1545–51.
- Gasparini, Giampietro, Massimo Gion, Luigi Mariani, Paola Papaldo, Diana Crivellari, Gianfranco Filippelli, Alessandro Morabito, et al. 2007. "Randomized Phase II Trial of Weekly Paclitaxel Alone versus Trastuzumab

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

plus Weekly Paclitaxel as First-Line Therapy of Patients with Her-2 Positive Advanced Breast Cancer.” *Breast Cancer Research and Treatment* 101 (3): 355–65. doi:10.1007/s10549-006-9306-9.

- Gianni, Luca, Tadeusz Pienkowski, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, Ling-Ming Tseng, Mei-Ching Liu, Ana Lluch, et al. 2012. “Efficacy and Safety of Neoadjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Women with Locally Advanced, Inflammatory, or Early HER2-Positive Breast Cancer (NeoSphere): A Randomised Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial.” *The Lancet. Oncology* 13 (1): 25–32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
- Gianni, Luca, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Ana Lluch, Sergei Tjulandin, Milvia Zambetti, Angela Moliterni, et al. 2014. “Neoadjuvant and Adjuvant Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer (NOAH): Follow-up of a Randomised Controlled Superiority Trial with a Parallel HER2-Negative Cohort.” *The Lancet. Oncology* 15 (6): 640–47. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
- Gianni, Luca, Wolfgang Eiermann, Vladimir Semiglazov, Alexey Manikhas, Ana Lluch, Sergey Tjulandin, Milvia Zambetti, et al. 2010. “Neoadjuvant Chemotherapy with Trastuzumab Followed by Adjuvant Trastuzumab versus Neoadjuvant Chemotherapy Alone, in Patients with HER2-Positive Locally Advanced Breast Cancer (the NOAH Trial): A Randomised Controlled Superiority Trial with a Parallel HER2-Negative Cohort.” *Lancet (London, England)* 375 (9712): 377–84. doi:10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
- Goldhirsch, Aron, Richard D. Gelber, Martine J. Piccart-Gebhart, Evandro de Azambuja, Marion Procter, Thomas M. Suter, Christian Jackisch, et al. 2013a. “2 Years versus 1 Year of Adjuvant Trastuzumab for HER2-Positive Breast Cancer (HERA): An Open-Label, Randomised Controlled Trial.” *Lancet (London, England)* 382 (9897): 1021–28. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
- . 2013b. “2 Years versus 1 Year of Adjuvant Trastuzumab for HER2-Positive Breast Cancer (HERA): An Open-Label, Randomised Controlled Trial.” *Lancet (London, England)* 382 (9897): 1021–28. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
- Huober, J., P. A. Fasching, M. Barsoum, L. Petruzelka, D. Wallwiener, C. Thomssen, T. Reimer, et al. 2012. “Higher Efficacy of Letrozole in Combination with Trastuzumab Compared to Letrozole Monotherapy as First-Line Treatment in Patients with HER2-Positive, Hormone-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer - Results of the eLEcTRA Trial.” *Breast (Edinburgh, Scotland)* 21 (1): 27–33. doi:10.1016/j.breast.2011.07.006.
- Ismael, Gustavo, Roberto Hegg, Susanne Muehlbauer, Dominik Heinzmann, Bert Lum, Sung-Bae Kim, Tadeusz Pienkowski, et al. 2012. “Subcutaneous versus Intravenous Administration of (neo)adjuvant Trastuzumab in Patients with HER2-Positive, Clinical Stage I-III Breast Cancer (HannaH Study): A Phase 3, Open-Label, Multicentre, Randomised Trial.” *The Lancet. Oncology* 13 (9): 869–78. doi:10.1016/S1470-2045(12)70329-7.
- Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002;7(5):410-7*
- Kaufman, Bella, John R. Mackey, Michael R. Clemens, Poonamalle P. Bapsy, Ashok Vaid, Andrew Wardley, Sergei Tjulandin, et al. 2009. “Trastuzumab plus Anastrozole versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results from the Randomized Phase III TAnDEM Study.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (33): 5529–37. doi:10.1200/JCO.2008.20.6847.
- Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, Arnold A, Verma S, Dias R, Ghahramani P. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3965-71*
- Marcom, P. Kelly, Claudine Isaacs, Lyndsay Harris, Zee Wang Wong, Aruna Kommarreddy, Nellie Novielli, Gretchen Mann, Yu Tao, and Matthew J. Ellis. 2007. “The Combination of Letrozole and Trastuzumab as First or Second-Line Biological Therapy Produces Durable Responses in a Subset of HER2 Positive and ER Positive Advanced Breast Cancers.” *Breast Cancer Research and Treatment* 102 (1): 43–49. doi:10.1007/s10549-006-9307-8.
- Marty, Michel, Francesco Cognetti, Dominique Maraninchi, Ray Snyder, Louis Mauriac, Michèle Tubiana-Hulin, Stephen Chan, et al. 2005. “Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined with Docetaxel in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered as First-Line Treatment: The M77001 Study Group.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (19): 4265–74. doi:10.1200/JCO.2005.04.173.
- Moja, Lorenzo, Ludovica Tagliabue, Sara Balduzzi, Elena Parmelli, Vanna Pistotti, Valentina Guarneri, and Roberto D’Amico. 2012. “Trastuzumab Containing Regimens for Early Breast Cancer.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4: CD006243. doi:10.1002/14651858.CD006243.pub2.

Nom commercial :

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

- O'Shaughnessy JA et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2004; 5:142-147*
- Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer*. 2005 Dec;6(5):425-32*
- Perez, Edith A., Edward H. Romond, Vera J. Suman, Jong-Hyeon Jeong, George Sledge, Charles E. Geyer, Silvana Martino, et al. 2014. "Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Planned Joint Analysis of Overall Survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (33): 3744–52. doi:10.1200/JCO.2014.55.5730.
- Piccart-Gebhart, Martine J., Marion Procter, Brian Leyland-Jones, Aron Goldhirsch, Michael Untch, Ian Smith, Luca Gianni, et al. 2005. "Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 353 (16): 1659–72. doi:10.1056/NEJMoa052306.
- Pivot, Xavier, Gilles Romieu, Marc Debled, Jean-Yves Pierga, Pierre Kerbrat, Thomas Bachelot, Alain Lortholary, et al. 2013. "6 Months versus 12 Months of Adjuvant Trastuzumab for Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer (PHARE): A Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet. Oncology* 14 (8): 741–48. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0.
- Robert N, Leyland-Jones B, Asmar et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 24:2786-2792. 2006*
- Romond, Edward H., Edith A. Perez, John Bryant, Vera J. Suman, Charles E. Geyer, Nancy E. Davidson, Elizabeth Tan-Chiu, et al. 2005. "Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 353 (16): 1673–84. doi:10.1056/NEJMoa052122.
- Schneeweiss, A., S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, C. Tausch, et al. 2013. "Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (TRYPHAENA)." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (9): 2278–84. doi:10.1093/annonc/mdt182.
- Seidman, A. D., M. N. Fornier, F. J. Esteva, L. Tan, S. Kaptain, A. Bach, K. S. Panageas, et al. 2001. "Weekly Trastuzumab and Paclitaxel Therapy for Metastatic Breast Cancer with Analysis of Efficacy by HER2 Immunophenotype and Gene Amplification." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (10): 2587–95.
- Slamon, Dennis, Wolfgang Eiermann, Nicholas Robert, Tadeusz Pienkowski, Miguel Martin, Michael Press, John Mackey, et al. 2011. "Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 365 (14): 1273–83. doi:10.1056/NEJMoa0910383.
- Slamon, D. J., B. Leyland-Jones, S. Shak, H. Fuchs, V. Paton, A. Bajamonde, T. Fleming, et al. 2001. "Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2." *The New England Journal of Medicine* 344 (11): 783–92. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
- Song, Huan, Jianwei Zhu, et DongHao Lu. 2016. « Molecular-Targeted First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (juillet): CD011461. doi:10.1002/14651858.CD011461.pub2.
- Swain, Sandra M., Sung-Bae Kim, Javier Cortés, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campone, Eva Ciruelos, et al. 2013. "Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA Study): Overall Survival Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study." *The Lancet. Oncology* 14 (6): 461–71. doi:10.1016/S1470-2045(13)70130-X.
- Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, Arnold A, Saleh M, Mortimer JE et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004 March 15;22(6):1063-70*
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 February 1;20(3):719-26*
- von Minckwitz, Gunter, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, Thomas Suter, et al. 2017. "Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 377 (2): 122–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
- von Minckwitz, Gunter, Andreas du Bois, Marcus Schmidt, Nicolai Maass, Tanja Cufer, Felix E. de Jongh, Eduard Maartense, et al. 2009. "Trastuzumab beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/breast International Group 03-05 Study."

**HERCEPTIN® et biosimilaires (HERZUMA®, KANJINTI®,
OGIVRI®, ONTRUZANT®, TRAZIMERA®, ZERCEPAC®)**

Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 27 (12): 1999–2006. doi:10.1200/JCO.2008.19.6618.

Wardley A, Antón-Torres A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, Dias Gai M, Otero Reyes D, Jassem J, Button P, Bell R. Evaluation of trastuzumab, docetaxel and capecitabine as first-line therapy for HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl): Abstract 309*

Yin, Wenjin, Yiwei Jiang, Zhenzhou Shen, Zhimin Shao, and Jinsong Lu. 2011. "Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of HER2-Positive Early Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Randomized Controlled Trials." *PloS One* 6 (6): e21030. doi:10.1371/journal.pone.0021030.

Xu L, Song S, Zhu J, Luo R, Li L et al. A phase II trial of trastuzumab + capecitabine as first-line treatment in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). ASCO 2006*