

Référentiel Observatoire dédié au Cancer B PL

Trastuzumab Herceptin®

Création le 21 septembre 2005

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** en 2007, 2009, juillet 2010, mars 2012 réglementaire

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** en juillet 2007, avril 2009

Déclinaison du référentiel **sein INCa** en 2008, 2009, 2010, juin 2011, mars 2012 réglementaire, RBU ANSM juillet 2012

Déclinaison du référentiel **gynécologie INCa** en mars 2009

Déclinaison du référentiel **urologique INCa** en juillet 2009

Déclinaison du référentiel **ORL INCa** en juillet 2009

Extension d'AMM sein adjuvant CHMP mai 2011. Références biblio décembre 2011 **Complément de référence**

AMM conditionnement sous cutané 600 mg/5ml sept 2013 Fixation du prix en attente.

Avant traitement, vous pouvez consulter les essais en cours sur COTREC <http://www.cotrec.org/> ou consulter les forums par organe via francoise.grude@ico.unicancer.fr

Présentation : Herceptin® 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Prix unitaire HT fixé par le CEPS (JO 19/11/2008) : 536,868 € (01/06/2013)

Coût moyen d'un traitement : F (62 kg) : dose de charge 1 775 € et dose d'entretien (3 semaines après dose de charge) : 1 927 €/mois

H (77kg) : dose de charge 2 204 € et dose d'entretien (3 semaines après dose de charge) : 2 394 €/mois

AMM

➤ **Cancer du sein métastatique** avec surexpression tumorale de HER2

- en monothérapie chez les patients déjà pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- en association avec le paclitaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut être envisagé.
- en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Administration toutes les trois semaines :

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Une injection sous cutanée de 600 mg/5ml unique par patient (AMM sept 2013 Ismael G Lancet Oncol. 2012)

Administration hebdomadaire :

La dose de charge initiale recommandée d'Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée d'Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

➤ **Cancer du sein en situation adjuvante**

Herceptin® est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2 ou amplification du gène HER2 :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (Piccart-Gehhart MJ Héra 05)
- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel
- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.

Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou en situation adjuvante dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

Administration toutes les trois semaines :

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Administration hebdomadaire :

La dose de charge initiale recommandée d'Herceptin est de 4 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée d'Herceptin est de 2 mg/kg de poids corporel, en débutant une semaine après l'administration de la dose de charge.

- Traitement de l'adénocarcinome **métastatique de l'estomac** ou de la jonction oesogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Herceptin® doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 déterminée par une méthode précise et validée, définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH, ou par IHC3+. (Van Cutsem ASCO 09 Abstract No LBA4509) AMM en avril 2010 (**Bang Lancet 2010**)

La dose de charge initiale recommandée est de 8 mg/kg de poids corporel. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de poids corporel, administrée toutes les trois semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge.

Situations temporairement acceptables PTT (sein)

➤ **Cancers du sein en situation métastatique :**

- **en association avec paclitaxel hebdomadaire** chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel (Seidman J Clin Oncol 01 ; Fountzilias Ann Oncol 01)
- **en association avec capécitabine**, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes (Xu ASCO 06; Von Minckwitz J Clin Oncol 08; Wardley Breast Cancer Res Treat 07)

Situations Non Acceptables SNA (sein)

➤ **Cancer du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH négatif**

Situations médicales HORS GROUPE

SMJ Situations Médicales à Justifier

Situations avec insuffisance de données INCa (sein)

➤ **Cancer du sein métastatique :**

- **En associations avec paclitaxel + carboplatine ou docetaxel + carboplatine (protocole TCH)** (Perez Clin Breast Cancer 05; Robert Breast Cancer J Clin Oncol 06; Forbes ASCO2006)
- **En associations avec vinorelbine** (Jahanzeb Oncologist 02 ; Burstein J Clin Oncol 03 ; Chan Br J Cancer 06)
- **En associations avec gemcitabine** (Brufsky ASCO 06 ; O'Shaughnessy Clinical Breast Cancer 04)

➤ **Cancers du sein métastatiques, trastuzumab en monothérapie en 1^{ère} et en 2^{ème} ligne de chimiothérapie** (Baselga J Clin Oncol 05, Vogel J Clin Oncol 02, Cobleigh J Clin Oncol 99)

➤ **Cancers du sein métastatiques, trastuzumab en association au paclitaxel, en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de chimiothérapie** (Leyland-Jones J Clin Oncol 03, Tripathy J Clin Oncol 04)

➤ **Cancers du sein métastatiques, en association au lapatinib, chez des patients ayant progressé sous trastuzumab** (Blackwell KL Journal of Clinical Oncology 2010)

Autres situations

➤ **Localisations et situations non citées dans AMM ou hors AMM décrites précédemment.**

Références bibliographiques

- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al :** 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*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
- Baselga J** 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.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J.** Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010 March 1;28(7):1124-30.
- Brufsky, K** et al. Phase II study of gemcitabine (Gem) and trastuzumab (T) combination therapy in first line metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with HER2 overexpression ASCO 2006
- Burstein HJ** et al. 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
- Cobleigh MA** et al. 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. *J Clin Oncol* 1999 September;17(9):2639-48.
- Chan A** 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.
- Ewer SM.** Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf*. 2008;31(6):459-67
- Forbes JF** et al. BCIRG 007: randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER2 positive ASCO2006.
- Fountzilas G** et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy and trastuzumab in patients with advanced breast cancer. A Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Ann Oncol*. 2001 Nov;12(11):1545-51
- Ismael G** et al : 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. *Lancet Oncol*. 2012 Sep;13(9):869-78. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7.
- Jahanzeb M** 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
- Leyland-Jones B** et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):3965-71.
- McKeage K** and Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs*. 2002;62(1):209-43.
- 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** 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
- Rayson D** et al. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. *Ann Oncol*. 2008 May 13.
- Robert N** et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 24:2786-2792. 2006.
- Seidman AD** et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2587-95
- Slamon DJ** et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92
- Tripathy D** 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** 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 G** et al. 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. *J Clin Oncol* 2009 April 20;27(12):1999-2006.
- Wardley A** et al. Evaluation of trastuzumab, docetaxel and capecitabine as first-line therapy for HER2-positive locally advanced
- Xu L** et al. A phase II trial of trastuzumab (H) + capecitabine (X) as first-line treatment in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). ASCO 2006