

► HERCEPTIN® - TRASTUZUMAB	
Nom commercial	HERCEPTIN®
Dénomination commune internationale	TRASTUZUMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	fl. 150 mg sol. à diluer pour perf.
Date de publication	Juin 2011

■ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

■ Cancers du sein métastatique

Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 :

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

■ Cancers du sein en situation adjuvante

Herceptin® est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2,

- o après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (voir rubrique 5.1 du RCP).
- o après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.

- o en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docetaxel 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 déterminée par une méthode précise et validée (voir rubrique 4.4 et 5.1 du RCP).

■ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

- Cancers du sein en situation métastatique, en association avec paclitaxel hebdomadaire, chez les patients non pré-traités par l'association trastuzumab-paclitaxel.
- Cancers du sein en situation métastatique, en association avec capécitabine, après progression sous trastuzumab associé ou non aux taxanes.

■ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

- Cancers du sein avec statut HER-2 HIC1+, HIC2+ et/ou FISH-
- Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante.

ARGUMENTAIRE

■ SITUATION TEMPORAIREMENT ACCEPTABLE (PTT)

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

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

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 [1, 2, 3]. 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.

Le schéma hebdomadaire de paclitaxel semble donner des résultats supérieurs et surtout plus constants que le schéma toutes les 3 semaines.

Von Minckwitz et al. [4] ont étudié l'efficacité d'un traitement par trastuzumab en association à la capécitabine, versus capécitabine seule, chez des patientes atteintes de cancers du sein localement avancé ou métastatique, avec un statut HER-2 positif, ayant présenté une progression de la maladie sous trastuzumab associé ou non à une chimiothérapie de première ligne ou en situation adjuvante. Une première analyse de cette étude montre une augmentation du temps jusqu'à progression avec un résultat de 8,2 mois pour le bras capécitabine-trastuzumab, contre 5,6 mois pour le bras capécitabine en monothérapie.

Auteur	Traitement	n	Réponse %	Durée de réponse méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
SEIDMAN 2001 [1]	Paclitaxel 90 mg/m ² hebd + trastuzumab hebd.	95	57	7	-	-
FOUNTZILAS 2001 [2]	Paclitaxel 90 mg/m ² hebd + trastuzumab hebd.	34	62	11,6	9	-
XU 2006 [3]	Capecitabine 1250 mg/m ² , 2 fois/J, jours 1-14, q 3 s + trastuzumab hebd.	43	63	-	-	-
VON MINCKWITZ 2009 [4]	Capecitabine 2500 mg/m ² , jour 1-14, q21, monothérapie	78	24,6		5,6	19,9
	Versus : Capecitabine 2500 mg/m ² , jours 1-14, q 21jours + trastuzumab 6 mg/kg, q 21jours	78	49,1		8,2 (HR=0,69 (p=0,034))	25,5 HR=0,76 (p=0,26)

Des études comparatives randomisées avec trastuzumab et deux agents cytotoxiques ont été publiées. L'adjonction de capécitabine à l'association docetaxel plus Herceptin® n'améliore pas significativement ces résultats pour l'objectif principal de l'étude qui était la réponse objective [5].

Auteur	Traitement	n	Réponse %	Durée de réponse méd. mois	Temps jusqu'à progression méd. mois	Survie méd. mois
WARDLEY 2007 [5]	Docetaxel q 3 s + Trastuzumab q 3 S	110	72,7	13,4	13,6	Non atteinte
	id + capécitabine 950 mg/m ² , 2 fois/J, jours 1- 14, q 3 S	112	70,5	15,9	18,6 HR=0,74 P=0,029	

Association avec les anthracyclines en situation métastatique, néo-adjuvante et adjuvante

Cette situation est considérée comme scientifiquement non acceptable, compte tenu de :

- o l'incidence élevée d'insuffisance cardiaque de l'association anthracycline-Herceptin® (trastuzumab) dans l'étude princeps [10] et mentionnée également dans différentes revues générales [11, 12, 13].
- o de l'absence de résultats récents, convaincants permettant de conclure que l'association d'Herceptin® et anthracyclines (y compris les anthracyclines réputées moins cardiotoxiques comme l'épirubicine ou les anthracyclines liposomales) n'est pas cardiotoxique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [Seidman AD, Fournier MN, Esteva FJ 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](#)
2. [Fountzilas G, Tsavdaridis D, Kalogera-Fountzila A, 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](#)
3. [Xu L, Song S, Zhu J, Luo R, Li 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](#)
4. [Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE 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.](#)
5. [Wardley A, Antón-Torres A, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina L, Dias Gauri 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 \(Suppl1\): Abstract 309.](#)
6. [Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. 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](#)
7. [Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. Drug Saf. 2008;31\(6\):459-67](#)
8. [McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. Drugs. 2002;62\(1\):209-43.](#)
9. [Rayson D, Richel D, Chia S, Jackisch C, van der Vegt S, Suter T. Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer: current experience and future strategies. Ann Oncol. 2008 May 13.](#)