

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

*trastuzumab***TRAZIMERA 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

B/1 flacon de 15 ml (CIP : 34009 550 567 1 3)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	L01XC03 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Cancer du sein</u> <u>Cancer du sein métastatique</u> Trazimera est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 pas 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. <p><u>Cancer du sein précoce</u> Trazimera est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée). • 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.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec le trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (notamment inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Trazimera ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Cancer gastrique métastatique

Trazimera est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

Trazimera doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2+ définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH ou SISH, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	26/07/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription hospitalière et prescription par spécialiste (cancérologie, oncologie médicale). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier. Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen dans toutes ses indications validées par l'AMM.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC03 trastuzumab

02 CONTEXTE

TRAZIMERA est un biosimilaire¹ d'HERCEPTIN 150 mg qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée dans toutes les indications d'HERCEPTIN.

TRAZIMERA doit être administré **par voie intraveineuse**, comme la spécialité de référence HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 03/05/2001 (Journal Officiel du 16 mai 2001) et inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005)).

Il convient de noter qu'HERCEPTIN dispose d'une présentation supplémentaire, permettant une administration sous-cutanée (HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable (SC)).

03 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES²

L'équivalence pharmacocinétique du biosimilaire de trastuzumab (TRAZIMERA) par rapport à la biothérapie trastuzumab de référence (HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.)) par voie intraveineuse a été démontrée dans une étude d'équivalence pharmacocinétique en dose unique de phase I chez 105 volontaires sains.

La similarité clinique de TRAZIMERA par rapport à HERCEPTIN a été démontrée dans une étude d'équivalence d'efficacité (étude de phase III B3271002 contrôlée, randomisée, en double aveugle)

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM.

« ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

² EPAR TRAZIMERA. Disponible en ligne : <http://www.ema.europa.eu/ema/>

qui a comparé TRAZIMERA par rapport à HERCEPTIN par voie intraveineuse, en association au paclitaxel, chez 707 patientes adultes ayant un cancer du sein métastatique HER2 positif, non pré-traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Le taux de réponse objective (critère principal de jugement) a été de 62,5% dans le groupe TRAZIMERA et 66,5% dans le groupe HERCEPTIN dans la population ITT (RR=0,940 (IC 95% 0,842 ; 1,049) (marge d'équivalence prédéfinie [0,8 ; 1,25]). L'analyse dans la population PP montre un RR égal à 0,955 (IC 95% 0,862 ; 1,057).

La tolérance de TRAZIMERA, incluant l'immunogénicité, a été comparable à celle d'HERCEPTIN.

Au final, le CHMP a considéré que la démonstration de similarité entre HERCEPTIN et TRAZIMERA faite dans le cancer du sein métastatique permettait d'extrapoler l'AMM de TRAZIMERA aux autres indications d'HERCEPTIN ^{2,3}.

³ Pour mémoire, un biosimilaire peut bénéficier d'une extrapolation à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence si cela est justifié par des preuves scientifiques montrant leur comparabilité (qualité, préclinique et clinique). Plus précisément, parmi les conditions nécessaires :

- la démonstration de la similarité clinique (en termes de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité) dans une indication considérée comme suffisamment sensible pour détecter une différence d'efficacité si elle existe entre le biosimilaire et le biomédicament de référence et
- le mode d'action doit être similaire dans les différentes indications
- le rapport bénéfice/risque est similaire dans les différentes indications.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

04.1 Service Médical Rendu

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

Le service médical rendu par TRAZIMERA est identique à celui d'HERCEPTIN dans chacune de ses indications, à savoir important dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de la monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique où le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Dans ce cas, les chimiothérapies antérieures doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux doivent également être en échec d'une hormonothérapie, à moins que ce traitement ne leur convienne pas. Cette conclusion de SMR insuffisant prend en compte le caractère désormais obsolète de cette indication dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique HER2 positif.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de la monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, où la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En tant que médicament biosimilaire, TRAZIMERA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (ASMR V).

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

trastuzumab

TRAZIMERA 420 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/ 1 flacon (CIP : 34009 550 648 1 7)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	L01XC03 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Cancer du sein</u> <u>Cancer du sein métastatique</u> TRAZIMERA est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 pas 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. <p><u>Cancer du sein précoce</u> TRAZIMERA est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée). • 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.
- en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec le trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (notamment inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

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

Cancer gastrique métastatique

TRAZIMERA est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

TRAZIMERA doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2+ définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH ou SISH, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	26/07/2018 (procédure centralisée) 18/04/2019 : nouvelle présentation en flacon contenant 420 mg de trastuzumab
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	Liste I Prescription hospitalière et prescription par spécialiste (oncologie, oncologie médicale) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

02 CONTEXTE

Il s'agit de la mise à disposition d'une nouvelle présentation de TRAZIMERA en boîte de 1 flacon contenant 420 mg de trastuzumab, en complément de la présentation déjà existante en boîte de 1 flacon contenant 150 mg de trastuzumab (TRAZIMERA 150 mg). La concentration finale de la solution de trastuzumab après reconstitution est la même (21mg/ml).

Pour rappel, TRAZIMERA est un biosimilaire¹ d'HERCEPTIN 150 mg qui a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée dans toutes les indications d'HERCEPTIN en application de l'article 10(4) de la directive 2001/83/CE.

TRAZIMERA doit être administré **par voie intraveineuse**, comme la spécialité de référence HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (I.V.) (inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 03/05/2001 (Journal Officiel du 16 mai 2001) et inscrite sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005)).

Il convient de noter qu'HERCEPTIN dispose d'une présentation supplémentaire, permettant une administration sous-cutanée (HERCEPTIN 600 mg/5 ml, solution injectable (SC)).

¹ Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique (issu de la biotechnologie) dit de référence (dont le brevet est tombé dans le domaine public). À la différence des génériques, les biosimilaires sont des médicaments complexes issus de la biotechnologie jugés similaires mais pas identiques aux biothérapies de référence ayant déjà l'AMM. « ... tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence (...) qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique (...) en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires. »

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

Le service médical rendu par TRAZIMERA 420 mg est identique à celui d'HERCEPTIN dans chacune de ses indications, à savoir important dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de la monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique où le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Dans ce cas, les chimiothérapies antérieures doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux doivent également être en échec d'une hormonothérapie, à moins que ce traitement ne leur convienne pas. Cette conclusion de SMR insuffisant prend en compte le caractère désormais obsolète de cette indication dans la stratégie thérapeutique actuelle du cancer du sein métastatique HER2 positif.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'ensemble des indications de l'AMM, à l'exception de la monothérapie chez les patients pré-traités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, où la Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette présentation est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation TRAZIMERA 150 mg déjà inscrite.

PP-TAS-FRA-0046

Pfizer - Société par actions simplifiée au capital de 47 570 € - Siège social 23-25 avenue du Docteur
Lannelongue – 75014 Paris - 433 623 550 RCS Paris - Locataire-gérant de Pfizer Holding France