



OMÉDIT Rhône-Alpes

Observatoire des Médicaments,
des Dispositifs Médicaux
et des Innovations Thérapeutiques

FICHE ACTION

Anticorps monoclonaux en cancérologie Comment aborder le référencement d'une forme sous-cutanée au Livret Thérapeutique de l'établissement ?

Exemple du Trastuzumab

Version 1, validée le 15/10/2014



Contexte

- Commercialisation en France d'une nouvelle forme sous-cutanée (SC) de Trastuzumab (HERCEPTIN®) en complément de la gamme intraveineuse (IV)
- Sur le plan réglementaire :
 - AMM européenne centralisée octroyée le 26 août 2013 dans l'ensemble des indications cancer du sein de la forme IV, à l'exception de l'association au Pertuzumab (PERJETA®) et au Lapatinib (TYVERB®) ;
 - [Avis de la Commission de Transparence du 2 avril 2014](#) : SMR (Service Médical Rendu) important dans les indications de l'AMM / Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) par rapport à la forme IV ;
 - Inscription sur la [liste des spécialités remboursées en sus des GHS](#) et sur [celle des spécialités agréées aux collectivités](#) à compter du 2 juillet 2014 ;
 - Tarif de responsabilité HERCEPTIN® SC : 1 476,387 € HT (Avis publié au JO du 9 septembre 2014) ;
 - Inscription sur la [liste dite de rétrocession](#) à compter du 24 septembre 2014.
- Développement en cours d'un système d'injection pré rempli SC à usage unique pour le Trastuzumab
- Expiration du brevet de l'HERCEPTIN® IV en juillet 2014
- Mise sur le marché annoncée des premiers biosimilaires* d'anticorps monoclonaux, dont le Trastuzumab IV
 - * *Biosimilaire = Médicament biologique similaire : tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé 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 dans des conditions déterminées par voie réglementaire (Article 47 [Loi de financement de la sécurité sociale pour 2014](#)).*
- Commercialisation à venir d'autres anticorps monoclonaux par voie SC en cancérologie : Rituximab par exemple.

Objectifs du document

Accompagner les établissements de santé (ES) de la région Rhône-Alpes dans leur réflexion interne de référencement de la forme SC du Trastuzumab au Livret Thérapeutique.

Il appartient à chaque ES :

- d'aborder l'ensemble des aspects du dossier dans le cadre d'une réflexion stratégique collective pluriprofessionnelle,
- de définir les modalités internes de prise de décision dans le cadre de son projet d'offre de soins et de l'offre territoriale et régionale.

Atouts / Limites de la forme sous-cutanée du Trastuzumab

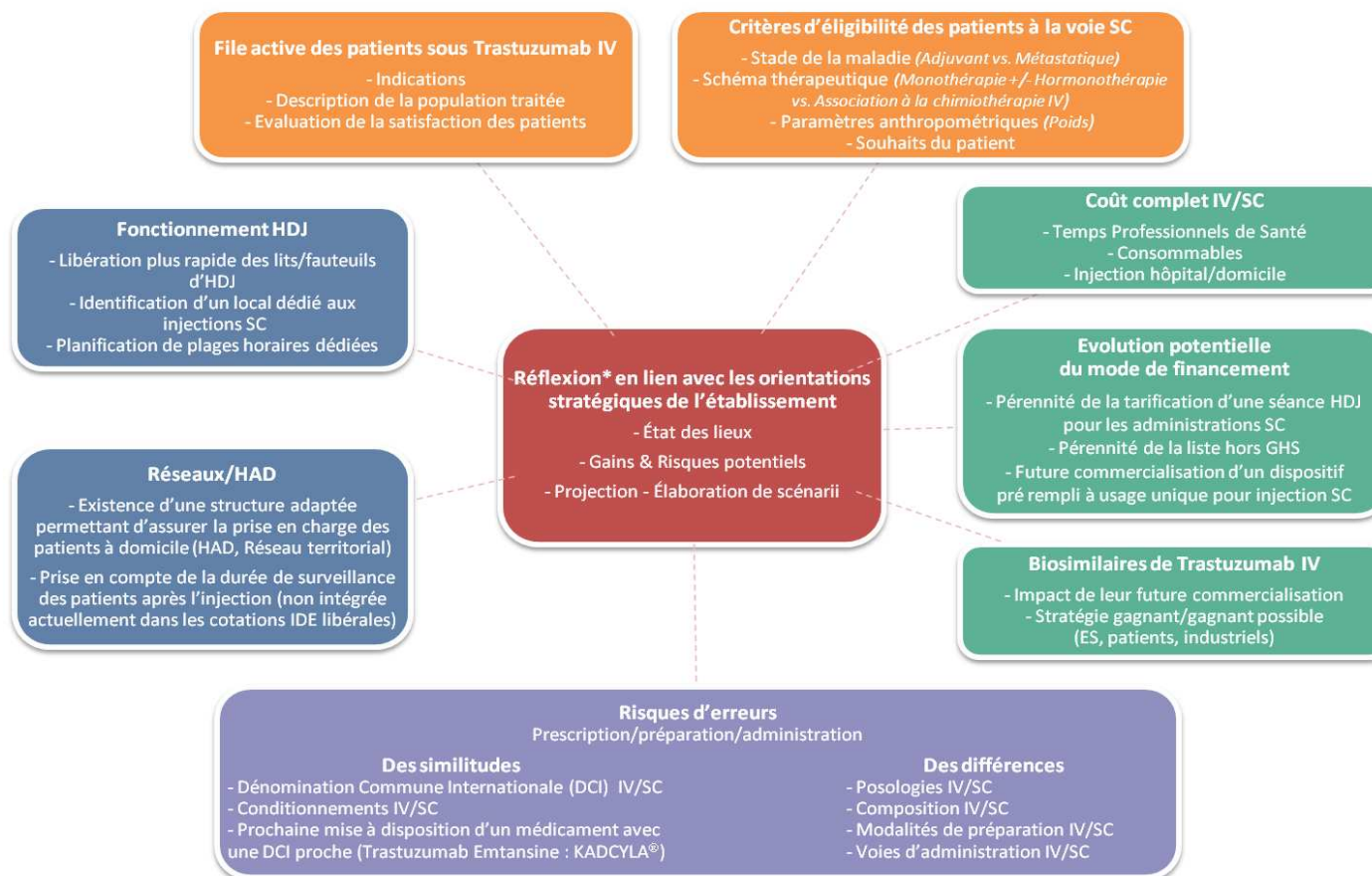
ATOUPS

- Non-infériorité démontrée dans les cancers du sein précoces par rapport à la forme IV
- Possibilité de retrait de la voie centrale sous certaines conditions avec réduction du risque d'effets indésirables liés à sa manipulation (thromboses, infections ...)
- Prescription simplifiée : dose fixe de 600 mg quel que soit le poids du patient, sans dose de charge
- Préparation facilitée de la dose à administrer (solution injectable prête à l'emploi)
- Modalités d'administration « allégées » : voie d'administration moins invasive, durée d'injection plus courte ...
- Opportunité d'optimisation du fonctionnement des hôpitaux de jour particulièrement si leur activité est saturée ou en limite de saturation
- Amélioration de la qualité de vie des patients à confirmer

LIMITES

- Indications non couvertes par la forme SC : cancer gastrique et association Pertuzumab ou Lapatinib - Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique
- Nécessité de données complémentaires pour l'évaluation du profil d'immunogénicité (développement d'anticorps anti-Trastuzumab) et de tolérance à long terme
- Information limitée concernant le passage d'une formulation (IV/SC) à une autre
- Risque d'erreur lié à la coexistence des formes IV et SC : erreur de prescription, erreur de préparation et erreur d'administration
- Durée de surveillance des patients identique à celle de la forme IV (6 h après la 1^{ère} injection et 2 h après les injections suivantes)
- Incertitudes sur la pérennité de la tarification d'une séance d'hôpital de jour avec injection SC
- « Banalisation » potentielle du traitement par les patients

Grands principes de la réflexion à conduire au sein des ES



* Réflexion à conduire en groupe de travail pluridisciplinaire au sein de la CME de l'ES (ou sous-commission en charge du pilotage de la politique interne des produits de santé) : mobiliser les professionnels concernés dont a minima Directeur, Médecin cancérologue prescripteur (oncologue médical et chirurgien le cas échéant), Pharmacien, Préparateur en pharmacie, Cadre de santé, Infirmier, Médecin du Département d'Information Médicale.



OMÉDIT Rhône-Alpes

Observatoire des Médicaments,
des Dispositifs Médicaux
et des Innovations Thérapeutiques

FICHE ACTION V1

Anticorps monoclonaux en cancérologie Comment aborder le référencement d'une forme sous-cutanée au Livret Thérapeutique de l'établissement ?

Exemple du Trastuzumab

Version1, validée le 15/10/2014



Mise en œuvre

Dossier stratégique : son pilotage est assuré par la Gouvernance de l'ES (Direction et Président de CME dans le cadre de la [politique interne des produits de santé](#)).

SUR UN PLAN INSTITUTIONNEL

- **Définir et formaliser les missions du groupe de travail**, en lien avec les professionnels des secteurs d'activité concernés :
 - Définition collégiale des scénarii envisageables
 - Proposition d'une organisation, d'un calendrier de déploiement et d'indicateurs
 - Suivi de la démarche
- **Arbitrer et valider les dispositions proposées**
- **Définir et veiller à la mise en œuvre de la communication** sur la nouvelle organisation adoptée
- **Lever les freins**
- **Evaluer** les dispositions mises en œuvre et **réajuster si besoin**

SUR UN PLAN OPERATIONNEL

- **Implémenter l'organisation** retenue auprès des professionnels et des équipes concernés
- **Accompagner, former, responsabiliser les professionnels** dans le cadre des nouvelles dispositions
- **Sensibiliser les équipes** impliquées dans les différentes étapes de la prise en charge des patients traités par Trastuzumab SC **aux risques identifiés**
- **Informers les patients** à l'occasion du passage de la forme IV à la forme SC. **Des temps d'échanges doivent être prévus à cet effet**
- **Susciter les retours d'expériences. Etre à l'écoute** des professionnels et des patients

Références

- Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14(10):962-70.
- Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB 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 ;13(9):869-78.
- Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/IIb trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(2):192-201.
- Gligorov J, Azim HA, Ataseven B, Delaurentis M, Jung KH, Herbst F et al. SafeHer: A study of assisted- and self-administered subcutaneous trastuzumab (H-SC) as adjuvant therapy in patients with early HER2-positive breast cancer (EBC). [Abstract], ESMO 2012, 315TiP.
- Pivot X, Semiglazov V, Chen S, Moodley SD, Manihkas A, Coccia-Portugal A et al. Subcutaneous injection of trastuzumab - Analysis of administration time and injection site reactions. [Abstract], ESMO 2012, 272P.
- Prugnaud JL, Trouvin JH, Les Biosimilaires, Springer, 2011, 118p.
- European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit Herceptin 600 mg/5 ml solution injectable: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf (consulté le 29 juillet 2014)
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Les médicaments biosimilaires. Etat des lieux. Rapport septembre 2013 : http://ansm.sante.fr/content/download/53857/694269/version/2/file/Rapport_Biosimilaires_26092013.pdf
- Décret n° 2010-439 du 30 avril 2010 relatif à la commission médicale d'établissement dans les établissements publics de santé : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022153973&dateTexte=&categorieLien=id>
- Décret n° 2013-841 du 20 septembre 2013 modifiant les dispositions relatives à la commission médicale d'établissement et aux transformations des établissements publics de santé et à la politique du médicament dans les établissements de santé : <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2013/Decret/20092013.pdf>
- Décret n° 2010-1325 du 5 novembre 2010 relatif à la conférence médicale d'établissement des établissements de santé privés et à diverses modifications du code de la santé publique : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023009097&dateTexte=&categorieLien=id>

Pilotage : F. Farsi (*Réseau Espace Santé-Cancer*), L. Gilles-Afchain (*OMEDIT Rhône-Alpes*), H. Labrosse-Canat (*Réseau Espace Santé-Cancer*), C. Stamm (*OMEDIT Rhône-Alpes*)

Groupe de travail : T. Bachelot (*Centre Léon Bérard*), V. Bardey (*HCL*), D. Baylot (*Clinique de la Sauvegarde*), P. Bethenod (*Clinique Charcot*), T. Degoul (*Infirmerie Protestante*), S. Drony (*Réseau Oncoléma*), B. Favier (*Centre Léon Bérard*), JP. Jacquin (*Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth*), L. Lancry (*GHM Grenoble*), JF. Latour (*Centre Léon Bérard*), V. Le Maréchal (*HAD Soins et Santé*), A. Lemoigne (*CHU Grenoble*), JP. Martin (*Hôpital Privé Jean Mermoz*), MO. Martin (*CH Valence*), F. Morey (*CH Bourg en Bresse*), M. Routhier (*Réseau Oncoléma*), L. Tanguy (*HCL*).

Groupe de relecture : X. Armoiry (*HCL*), G. Aulagner (*HCL*), N. Bonnin (*HCL*), B. Forterre (*ARS Rhône-Alpes*), C. Rieffel (*ARS Rhône-Alpes*), D. Suchovsky (*DRSM Rhône-Alpes*)