



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 février 2011

HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/1 flacon de 15 ml (CIP: 562 103-7)

Laboratoire ROCHE

trastuzumab

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Code ATC : L01XC03

Date de l'AMM (centralisée) : 28 août 2000 - Rectificatifs d'AMM : 10 juin 2004 - 22 octobre 2004 - 28 avril 2005 - 22 mai 2006 – 19 janvier 2010

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication « cancer gastrique métastatique »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

trastuzumab

1.2. Indications

« Cancer du sein métastatique

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

- a) 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 patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- b) 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.
- c) en association avec le docetaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

Cancer du sein en situation adjuvante

Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).

Herceptin ne doit être utilisé que 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 (voir RCP).

Cancer gastrique métastatique

Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique, 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 définie par IHC2+ confirmé par un résultat SISH+ ou FISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »

1.3. Posologie

« Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement par HERCEPTIN. Le traitement ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique.

Cancer gastrique métastatique : administration toutes les 3 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 3 semaines, en débutant trois semaines après l'administration de la dose de charge. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XC	Anticorps monoclonaux
L01XC03	trastuzumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments indiqués dans le traitement du cancer gastrique métastatique sont les suivants :

1/ les sels de platine :

- CISPLATYL (cisplatine) et les spécialités à base de cisplatine
- ELOXATINE (oxaliplatine) (Protocole Temporaire de Traitement dans les référentiels de bon usage national en cancérologie digestive jusqu'en mars 2010, date de sortie de l'oxaliplatine de la liste des médicaments en sus des GHS) et les spécialités à base d'oxaliplatine.

2/ les antimétabolites : spécialités à base de 5-fluoro-uracile :

- Fluorouracile ICN (5-fluoro-uracile) et les spécialités à base de 5-fluoro-uracile.
- XELODA (capécitabine).

3/ les anthracyclines :

- ADRIBLASTINE (doxorubicine) et les spécialités à base de doxorubicine ;
- FARMORUBICINE (épirubicine) et les spécialités à base d'épirubicine.

4/ les taxanes : TAXOTERE (docétaxel) et les spécialités à base de docétaxel.

5/ les alkylants : AMETYCINE (mitomycine C).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude de phase III analysée ci-après.

3.1. Efficacité

Etude BO18255 (ToGA)¹.

Etude de phase III ouverte randomisée ayant comparé HERCEPTIN en association à une chimiothérapie par fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et cisplatine versus cette même chimiothérapie seule en 1ère ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé inopérable ou récidivant et/ou métastatique avec surexpression tumorale HER2.

Le choix de la fluoropyrimidine, capécitabine ou 5-FU, était laissé à la discrétion de l'investigateur.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès des patients, quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires de jugement :

- survie sans progression définie comme le temps entre la randomisation et la première documentation de progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause ;
- temps jusqu'à progression défini comme le temps entre la randomisation et la première progression de la maladie ;
- pourcentage de réponse globale : un patient était défini comme répondeur s'il présentait une réponse complète ou partielle confirmée, sur la base des critères RECIST 1.0 à partir d'évaluations radiographiques de lésions ciblées et non-ciblées. Seule la meilleure réponse globale était considérée. La meilleure réponse globale était définie comme la meilleure réponse enregistrée entre le début des traitements et la progression/rechute ou décès des patients. Les patients sans documentation de leur réponse (quelle qu'en soit la raison) étaient considérés comme non-répondeurs ;
- bénéfice clinique défini comme une réponse complète, partielle ou une maladie stable (définie comme une pathologie qui n'évolue plus chez le patient pendant une période d'au moins 6 semaines) ;
- durée de la réponse définie comme le temps entre la première réponse confirmée et documentée (réponse complète ou réponse partielle) et la progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause ;
- qualité de vie mesurée à l'aide de deux questionnaires : EORTC-QLQ-C30 et EORTC-QLQ-ST022 ;
- tolérance.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- patient(e)s âgé(e)s de 18 ans ou plus ;
- patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique inopérable localement avancé ou récidivant et/ou métastatique confirmé histologiquement avec surexpression tumorale de HER2 et/ou amplification tumorale du gène de HER2.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- clairance de la créatinine < 60 ml/min ;
- fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de référence < 50% ;

¹ 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; 376: 687-697.

- antécédents d'insuffisance cardiaque.

Les traitements :

La chimiothérapie a été administrée toutes les 3 semaines pendant six cycles.

La capécitabine 1000 mg/m² a été administrée par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours suivi d'un repos de 1 semaine, ou Fluorouracil 800 mg/m² par jour par perfusion intraveineuse continue aux jours 1 à 5 de chaque cycle.

Cisplatine 80 mg/m² perfusion intraveineuse au jour 1.

HERCEPTIN perfusion IV d'une dose de 8 mg/kg le jour 1 du premier cycle suivi de 6 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité jugée inacceptable ou le retrait de consentement.

Résultats :

Un total de 298 patients a été randomisé dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie et 296 patients dans le groupe chimiothérapie seule. Environ trois quart des patients était des hommes (76%), l'âge médian s'élevait à 61 ans dans le groupe HERCEPTIN et à 59 ans dans le groupe comparateur. La majorité des patients présentait un cancer métastatique (97%).

Les résultats sont issus d'une seconde analyse intermédiaire réalisée suite à l'observation de 348 événements. Le suivi médian a été de 18,6 mois dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et de 17,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 13,8 mois dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 2,7 mois (HR = 0,74 ; IC 95% [0,60-0,91] ; p=0,0046). La valeur observée sur ce critère est vraisemblablement surestimée compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

La médiane de survie sans progression a été de 6,7 mois dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et de 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,0002), soit un gain absolu de 1,2 mois.

Le temps médian jusqu'à progression a été de 7,1 mois dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et de 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,0003), soit un gain absolu de 1,5 mois.

Le pourcentage de réponse complète ou partielle a été de 47,3% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 34,5% dans le groupe chimiothérapie seule, p=0,0017. Le taux de réponse complète n'a pas différé entre les deux groupes (5,4% versus 2,4%, NS).

La durée médiane de réponse globale a été de 6,9 mois dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 4,8 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 2,1 mois. p<0,0001.

Le pourcentage de bénéfice clinique a été de 78,9% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 69,3% dans le groupe comparateur, p=0,0081.

L'évaluation de la qualité de vie n'a pas montré de différence entre les deux groupes hormis les scores sur les symptômes gastro-intestinaux qui ont été meilleurs dans le groupe chimiothérapie seule versus HERCEPTIN associé à la chimiothérapie.

Une analyse exploratoire post-hoc a été menée en redéfinissant les sous-groupes HER2 afin de déterminer les sous-groupes de patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par HERCEPTIN.

Deux sous-groupes ont été définis sur la base du score IHC² :

- groupe 1 : « faible surexpression des récepteurs HER2 » : défini par IHC0/FISH+ ou IHC1+/FISH+ (61 patients dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et 70 patients dans le groupe chimiothérapie seule) ;

- groupe 2 : « forte surexpression des récepteurs HER2 » : défini par IHC2+/FISH+ ou IHC3+ incluant IHC3+/FISH+, IHC3+/FISH- et IHC3+/FISH sans résultat (228 patients dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et 218 patients dans le groupe chimiothérapie seule).

Cinq patients du groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et deux patients du groupe chimiothérapie seule n'avaient pas de score IHC enregistrés et n'ont, par conséquent, pas été inclus dans ces sous-groupes.

Dans le sous-groupe surexprimant fortement HER2, la médiane de survie globale dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie a été de 16 mois versus 11,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule (HR = 0,65 ; IC 95% [0,51-0,83], p=0,0005).

Dans le sous-groupe surexprimant faiblement HER2, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes (10 mois dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 8,7 mois dans le groupe chimiothérapie seule, NS).

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 16% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 17% dans le dans le groupe chimiothérapie seule.

L'incidence des événements indésirables graves a été de 32% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 28% dans le groupe comparateur.

La différence entre les 2 groupes était principalement due aux événements indésirables graves des systèmes classe-organes suivants :

- affections gastro-intestinales : 15% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 9% dans le groupe chimiothérapie seule. La diarrhée a représenté 6% des cas dans le groupe HERCEPTIN vs 2% dans le groupe comparateur ;

- infections : 5% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 3% dans le groupe comparateur;

- troubles du métabolisme et de la nutrition : 4% dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 2% dans le groupe comparateur;

- affections cardiaques : des diminutions de FEVG (diminutions $\geq 10\%$ faisant passer la FEVG sous le seuil de 50%) ont été enregistrées à au moins une occasion en cours d'étude chez 11 patients (4,6%) dans le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie et chez 2 patients (1,1%) dans le groupe chimiothérapie seule.

Le pourcentage de patients ayant eu une diminution de FEVG $\geq 10\%$ sans atteindre un niveau en dessous du seuil des 50% a été de 16,5% le groupe HERCEPTIN associé à la chimiothérapie versus 11,8% dans le groupe chimiothérapie seule.

3.3. Conclusion

Une étude de phase III ouverte randomisée a comparé l'efficacité et la tolérance d'HERCEPTIN associée à une chimiothérapie par fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et cisplatine versus cette même chimiothérapie seule en 1ère ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé inopérable ou récidivant et/ou métastatique avec surexpression tumorale HER2.

Environ trois quart des patients étaient des hommes (76%) ; l'âge médian était de 61 ans dans le groupe Herceptin/chimiothérapie (n = 298 patients) et à 59 ans dans le groupe chimiothérapie seule (n = 296 patients).

Les résultats sont issus d'une seconde analyse intermédiaire réalisée à la suite de l'observation de 348 événements. Le suivi médian était alors de 18,6 mois dans le groupe Herceptin/chimiothérapie et de 17,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 13,8 mois dans le groupe Herceptin/chimiothérapie versus 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 2,7 mois (HR = 0,74 ; IC 95% [0,60-0,91], p=0,0046). Ce gain en médiane de survie globale est vraisemblablement surestimé compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire.

La médiane de survie sans progression a été de 6,7 mois dans le groupe Herceptin/chimiothérapie versus 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,0002), soit un gain absolu de 1,2 mois.

Le temps médian jusqu'à progression a été de 7,1 mois dans le groupe Herceptin/chimiothérapie versus 5,6 mois dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,0003), soit un gain absolu de 1,5 mois.

La qualité de vie n'a pas été différente entre les deux groupes hormis les scores sur les symptômes gastro-intestinaux qui ont été meilleurs dans le groupe chimiothérapie seule que dans le groupe Herceptin/chimiothérapie.

Une analyse post-hoc a suggéré un gain de 4,2 mois sur la médiane de survie globale en faveur de l'adjonction d'HERCEPTIN à la chimiothérapie uniquement dans le sous-groupe sur exprimant fortement HER2 (population retenue par l'AMM).

Les principaux effets indésirables liés à l'adjonction d'HERCEPTIN à la chimiothérapie par fluoropyrimidine et cisplatine ont été cardiaques en particulier la diminution de FEVG \geq 10% faisant passer la FEVG sous le seuil de 50% (4,6% vs 1,1%) et digestifs (15% vs 9%).

On ne dispose pas de données de tolérance relatives à l'ajout d'HERCEPTIN à une chimiothérapie à base d'anthracyclines notamment le protocole ECF (épirubicine, cisplatine, et 5FU continu) où un sur risque cardiaque ne peut être écarté.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de l'estomac engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer gastrique, en France, est estimée à environ 6 450 nouveaux cas par an (projections InVs 2010³). En 2005, il était la 7^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme⁴ avec 4756 décès par an soit 3,3% de l'ensemble des décès par cancer. Le fardeau de santé publique du cancer gastrique est donc important. Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique et susceptible de bénéficier d'un traitement par HERCEPTIN dans son indication (amplification HER2) est considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats du seul essai ToGA (gain d'environ 2,7 mois en survie globale et 1,2 en survie sans progression versus chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et cisplatine), il est attendu un impact faible en termes de morbi-mortalité chez les patients traités par HERCEPTIN. L'impact attendu en termes de morbi-mortalité semble modéré (gain d'environ 4,2 mois en survie globale ; 2,1 mois en survie sans progression) dans la sous-population retenue par l'AMM de patients surexprimant fortement HER2 (analyse post-hoc).

Toutefois, une amélioration de la qualité de vie par rapport au groupe contrôle n'a pas été démontrée dans cette étude.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique n'est pas acceptable (50% des patients d'origine asiatique dans l'essai).

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

La spécialité HERCEPTIN est donc susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour HERCEPTIN dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Cette spécialité est un médicament de première intention ;
Il existe des alternatives thérapeutiques ;
Le service médical rendu par cette spécialité est important.

3 Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès 01 31 2011].

4 Belot A *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 Jun;56(3): 159-75. Epub 2008 Jun 10.

http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm [Accès 31 01 2011].

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de première ligne de l'adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique au stade métastatique avec surexpression tumorale de HER2 définie par IHC3+ ou IHC2+ confirmé par un résultat SISH+ ou FISH+, HERCEPTIN en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité (niveau de preuve non optimal).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Au stade avancé du cancer gastrique, l'objectif de la chimiothérapie palliative est l'amélioration de la survie et de la qualité de vie par rapport au traitement symptomatique.

Il n'existe pas de consensus sur le traitement de référence du cancer gastrique à un stade avancé. Par rapport aux monochimiothérapies notamment par 5 FU, les polychimiothérapies donnent des taux de réponse plus élevés avec cependant, un faible bénéfice sur la survie globale qui est au mieux comprise selon les études entre 7 et 11 mois^{5,6}.

L'association ECF (épirubicine, cisplatine, et 5FU continu) qui permet d'obtenir une survie globale de 9 mois est peu utilisée en France en raison de l'aspect peu pratique de l'administration continue du 5FU. L'association LV5FU2 (5-fluorouracile/acide folinique) simplifié-cisplatine, qui n'a été évaluée que dans des études de phase II mais reste le schéma le plus utilisé en France en raison de sa simplicité d'utilisation (en hôpital de jour) et de son faible taux d'effets indésirables⁷. Bien que l'association DCF (docétaxel, cisplatine, 5FU) a montré par rapport à l'association 5FU-cisplatine une supériorité sur le taux de réponses et de survie sans progression⁸, son utilisation reste limitée à des patients sélectionnés compte tenu de sa mauvaise tolérance notamment hématologique.

Des études récentes suggèrent que la surexpression tumorale de HER2 dans le cancer gastrique serait associée à un mauvais pronostic^{9,10,11}.

HERCEPTIN en association à une chimiothérapie par fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et cisplatine constitue une nouvelle modalité de prise en charge qui ne peut être proposée que chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique et dont la tumeur surexprime le HER2. Cette surexpression est définie par IHC2+ confirmé par un résultat SISH+ ou FISH+ ou par IHC3+.

4.4. Population cible

La population cible d'HERCEPTIN est représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2.

Deux sous groupes constituent cette population :

- les patients diagnostiqués d'emblée à un stade métastatique ;
- les patients diagnostiqués à un stade localisé et qui évolueront vers un stade métastatique.

La population peut être estimée à partir des données suivantes :

5 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2903-9.

6 Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36-46.

7 Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol*. 2004;22:4319-28.

8 Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4991-7.

9 Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523–29.

10 Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797–805.

11 Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase II alpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273–78.

En France, l'incidence du cancer gastrique a été évaluée par l'InVS à 6 461 patients en 2010¹² ;

- L'adénocarcinome gastrique représente environ 95% des cancers gastriques¹³ ;
- Au moment du diagnostic, environ 30% des patients sont d'emblée au stade métastatique^{14, 15} ;
- Parmi les 70% restants diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80% d'entre eux vont présenter des récurrences dont 90% à distance (métastases)¹⁶ ;
- Environ 16% des cancers gastriques surexpriment le HER2.

La population cible d'HERCEPTIN dans le traitement de 1ère ligne de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2 est estimée entre 500 à 800 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

12 Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Estomac. InVS.

13 Avis de la Commission de la Transparence du 29 novembre 2006 concernant Taxotère.

14 Faycal J, Bessaguet C, Nousbaum JB, Cauvin JM, Cholet F, Bideau K, Robaszkievic M, Gouérou H. Epidemiology and long term survival of gastric carcinoma in the french district of Finistère between 1984 and 1995

15 Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (<http://www.fnclcc.fr>)

16 Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. World J. Surg 2003;27: 53-158