

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 mai 2016

Date d'examen par la Commission : 20 avril 2016

trastuzumab

HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/1 flacon de 15 mL (CIP : 34009 562 103 7 4)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	L01XC03 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015 et conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« <u>Cancer gastrique métastatique</u></p> <p>HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.</p> <p>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+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »</p>

SMR	Important dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif en association à une chimiothérapie à base de capécitabine ou 5-fluoro-uracile et de cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.
ASMR	En l'absence de nouvelle donnée d'efficacité, la Commission considère que HERCEPTIN conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité (niveau de preuve non optimal) dans la stratégie de prise en charge 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+, 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Actuellement, HERCEPTIN est la seule thérapie ciblée à disposer d'une AMM en association à une chimiothérapie pour le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique et représente donc la thérapie ciblée de choix dans cette indication.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28/08/2000 (procédure centralisée) Dans le cancer gastrique métastatique : <ul style="list-style-type: none">- AMM (extension d'indication) : 19/01/2010- Rectificatif (ajout du test HER2 par la technique d'amplification du gène de HER2 dite SISH) : 06/08/2010 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale Première administration en milieu hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonal L01XC03 trastuzumab

02 CONTEXTE

L'AMM initiale de la spécialité HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion était limitée au traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2 en monothérapie et en association au paclitaxel. Ses indications ont ensuite été élargies, notamment au 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 en 2010.

Cette spécialité est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics depuis 2001 et sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières depuis 2005 (Journal Officiel du 10 mai 2005).

Dans le cadre de la réalisation de travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation, et en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction Générale de la Santé, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de l'Offre de Soins ont saisi la HAS afin qu'elle se prononce sur le SMR et l'ASMR de plusieurs spécialités dont la spécialité HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le cancer gastrique métastatique, objet du présent avis. Les autres indications de cette spécialité ont fait l'objet d'évaluations séparées par la Commission (avis du 2 mars 2016 dans le cancer du sein métastatique¹ et évaluation en cours dans le cancer du sein précoce).

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 2 mars 2016 relatif à HERCEPTIN (trastuzumab) dans le cancer du sein métastatique. Disponible sur www.has-sante.fr/

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du sein

Cancer du sein métastatique

HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif :

- 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.

Cancer du sein précoce

HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif :

- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) (cf "Pharmacodynamie") ;
- 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 HERCEPTIN, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

HERCEPTIN 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

HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes 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+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées. »

04 POSOLOGIE

« Cancer gastrique métastatique

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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, le cancer de l'estomac se situait en 2012 au 13^{ème} rang des cancers en termes d'incidence avec 6 556 nouveaux cas et au 8^{ème} rang en termes de mortalité avec 4 411 décès. L'infection à *Helicobacter pylori* serait responsable de près de 80% des cancers de l'estomac et la diminution de l'incidence de ces cancers observée dans les pays occidentaux au cours des 30 dernières années est vraisemblablement liée à la diminution des infections à *H. pylori* ainsi qu'aux modifications des habitudes alimentaires (réfrigération, moindre consommation de sel, consommation de fruits et légumes frais...) ^{2,3}. Contrairement aux cancers de l'estomac, l'incidence des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne augmente.

Le cancer de l'estomac touche plus souvent les personnes âgées de plus de 65 ans (61% des cas diagnostiqués) et plus souvent les hommes (66% des cas).

C'est un cancer de pronostic intermédiaire. La survie relative à 5 ans est de 59% pour les formes localisées, de 21% pour les formes locorégionales et 2% pour les formes métastatiques. Le cancer proximal a un pronostic moins bon que le cancer distal ⁴.

La surexpression et/ou l'amplification du gène HER2 (facteur de croissance épidermoïde humain) est observée dans 12 à 27% selon la localisation de la tumeur ⁵. L'éventuel rôle pronostic de cette surexpression tumorale n'est pas clairement établi ^{5,6}. En France, 648 patients ont bénéficié d'une recherche d'amplification HER2 au cours de l'année 2012 et 21% des tumeurs de l'estomac ont été HER2 positives ⁷.

Depuis 2011, le traitement standard de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif (correspondant à une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+) repose sur l'administration d'une chimiothérapie (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, capécitabine) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab) ^{5,6,8}.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Selon les recommandations françaises (TNCD) ⁶, européennes (ESMO) ⁸ et américaines (NCCN) ⁵, le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif repose sur l'administration d'une chimiothérapie (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, capécitabine) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab).

² Institut National du Cancer. État des lieux et des connaissances. Les cancers en France en 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2014>.

³ Institut National du Cancer. État des lieux et des connaissances. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012- Partie 1 - Tumeurs solides. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Partie-1-Tumeurs-solides>.

⁴ HAS. Guide ALD, Cancer de l'estomac, Septembre 2011. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1105137/fr/ald-n-30-cancer-de-l-estomac.

⁵ National Comprehensive Cancer Network. Version 3. 2015 publié le 23 mars 2015. Disponible en ligne : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

⁶ Michel P, Carrère N, Lefort C, et al. Cancer de l'estomac. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014. Disponible en ligne : <http://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>.

⁷ Institut National du Cancer. Synthèse de l'activité des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers en 2012, en vue d'optimiser leur évolution. Janvier 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/>.

⁸ Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24(6):vi57-63.

06.2 Autres technologies de santé

Aucune technologie de santé n'est recommandée à ce stade de la prise en charge.

► Conclusion

Aucune autre thérapie ciblée anti-HER2 n'est disponible, en association à une chimiothérapie, dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif.

Aussi, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à HERCEPTIN dans cette indication.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	16/02/2011 (extension d'indication)
Indications	<u>Cancer gastrique métastatique</u> 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.
SMR (libellé)	Le service médical rendu d'HERCEPTIN est important .
ASMR (libellé)	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).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

L'étude comparative, ouverte, de phase III, ayant conduit à l'AMM du trastuzumab dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2 (étude ToGA) a été présentée dans l'avis de la Commission de la Transparence du 16 février 2011⁹.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a présenté les résultats d'une analyse exploratoire rétrospective des résultats intermédiaires de qualité de vie de l'étude ToGA

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 février 2011 relatif à l'extension d'indication de HERCEPTIN (trastuzumab) dans le cancer gastrique métastatique. Disponible sur www.has-sante.fr/

(questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-STO22) réalisée en *post hoc* selon la méthode Q-TWiST¹⁰.

8.1.1 Rappel des données cliniques initiales⁹

► Etude ToGA (BO18255)¹¹

Lors de l'extension d'indication du trastuzumab au traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2, la Commission a analysé les résultats de l'étude de phase III ToGA, randomisée, ouverte ayant comparé HERCEPTIN en association à une chimiothérapie par fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et cisplatine versus cette même chimiothérapie seule en 1^{ère} ligne de traitement (avis du 16 février 2011).

Pour rappel, dans cette étude, un total de 594 patients atteints d'un cancer gastrique avancé inopérable ou récidivant et/ou métastatique avec surexpression tumorale HER2 avait été inclus :

- 298 patients dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie,
- 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 étaient issus de la seconde et ultime analyse intermédiaire réalisée à la suite de l'observation de 348 événements (en date du 7 janvier 2009). 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). La médiane de survie sans progression a été de 6,7 mois dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie et de 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie seule (p=0,0002), soit un gain absolu de 1,2 mois. La qualité de vie n'a pas été différente entre les deux groupes de traitement.

Une analyse exploratoire rétrospective de l'étude intégrant la présence ou non de mutations des gènes RAS avait été réalisée en *post hoc* en redéfinissant les sous-groupes HER2 (surexprimant fortement ou faiblement HER2) afin de déterminer les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement par HERCEPTIN.

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

Dans le sous-groupe surexprimant fortement HER2 (population retenue par l'AMM), la médiane de survie globale dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie (228 patients) avait été de 16 mois versus 11,8 mois dans le groupe chimiothérapie seule (218 patients), suggérant un gain de 4,2 mois en faveur de l'adjonction de HERCEPTIN (HR = 0,65 ; IC 95% [0,51-0,83], p=0,0005).

La Commission avait notamment souligné les points suivants :

- la vraisemblable surestimation du gain en médiane de survie globale compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire ;
- le niveau de preuve non optimal.

¹⁰ Satoh T, Bang Y-J, Gotovkin E *et al.* Quality of life in the trastuzumab for gastric cancer trial. *The Oncologist* 2014; 19: 712-9.

¹¹ 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: 687-97.

Au total, la Commission avait considéré que ces résultats justifiaient un SMR important et une ASMR mineure en termes d'efficacité (niveau de preuve non optimal).

8.1.2 Nouvelles données

Depuis l'avis de la Commission de la Transparence du 16 février 2011, une analyse exploratoire rétrospective des résultats intermédiaires de qualité de vie de l'étude ToGA (questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-STO22) a été réalisée en *post hoc* selon la méthode Q-TWiST¹⁰.

En raison des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'analyse et considérant que les résultats intermédiaires de qualité de vie de l'étude ToGA issus des questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-STO22 ont déjà été évalués par la Commission, les résultats de cette analyse ne seront pas détaillés dans le présent avis.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Suivi à un an de l'étude ToGA

Conformément aux engagements pris dans le cadre de l'AMM pour le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, un suivi supplémentaire d'un an de l'étude ToGA a été réalisé afin d'évaluer la tolérance de HERCEPTIN dans cette indication. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié lors de ce suivi.

Au total 584 patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans ce suivi (294 traités HERCEPTIN + chimiothérapie et 290 traités par chimiothérapie seule). Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 18% dans les deux groupes. La proportion d'événements indésirables (EI) graves a été de 36% dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie versus 28% dans le groupe chimiothérapie seule. La différence entre les 2 groupes a été principalement due aux événements indésirables graves des systèmes classe-organes (SOC) suivants (HERCEPTIN + chimiothérapie versus chimiothérapie seule) :

- affections gastro-intestinales (principalement nausées, vomissements, diarrhées) : 17% versus 9% ;
- infections (principalement rhinopharyngites et infections des voies respiratoires supérieures) : 6% versus 3% ;
- troubles du métabolisme et de la nutrition (principalement anorexie) : 5% versus 3% ;
- affections vasculaires : 3% versus 1%.

Au moins un EI lié à la perfusion de HERCEPTIN a été observé chez 174 patients (59%) le jour de la perfusion ou le lendemain. Dans la majorité des cas (41%) ces EI sont survenus au cours du premier cycle de traitement. Au total, 446 patients sont décédés au cours de l'étude ToGA ou de la période de suivi (75% dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie et 78% dans le groupe chimiothérapie seule) dont 36 suite à la survenue d'un EI (22 dans le groupe HERCEPTIN + chimiothérapie et 14 dans le groupe chimiothérapie seule).

8.2.2 Données issues des PSUR/PBRER

Le laboratoire a fourni les PSUR/PBRER couvrant la période du 25/03/2010 au 24/03/2015. Sur cette période, toutes indications confondues, le laboratoire a recensé un total 52 142 EI parmi lesquels 19,5% (10 182) ont été considérés comme graves.

Les EI les plus fréquemment rapportés (>10%) appartiennent aux SOC suivants :

- affections gastro-intestinales (10,6%) avec principalement des nausées (26,9%), de la diarrhée (23,2%) et des vomissements (13,2%) ;
- troubles généraux et anomalies au site d'administration (25,6%) avec principalement une progression de la maladie (26,8%) et de la fatigue (13,5%).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés (>10%) appartiennent aux SOC suivants :

- affections cardiaques (15,4%) avec principalement une cardiotoxicité (31,4%) et insuffisance cardiaque (16,6%) ;

- troubles généraux et anomalies au site d'administration (22,2%) avec principalement des décès (50,3%) et progressions de la maladie (14,5%).

8.2.3 Données issues du PGR

Risques identifiés	important	Dysfonctionnement cardiaque Réactions liées à l'administration Toxicité hématologique Oligohydramnios Troubles pulmonaires
Risques potentiels	important	Infections Erreurs médicamenteuses (confusion entre forme IV et SC) Immunogénicité/hypersensibilité et anaphylaxie de la formulation SC Tolérance relative à court terme de la dose-intensité absolue plus élevée de la formulation SC comparée à celle de la formulation IV
Informations manquantes		Traitement des patients masculins (cancer du sein uniquement) Tolérance relative à long terme de la dose-intensité absolue plus élevée de la formulation SC comparée à celle de la formulation IV Tolérance de la dose 75 mg/m ² de docétaxel versus 100 mg/m ²

8.2.4 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents (>10%) survenant pendant un traitement par trastuzumab sont les suivants : infections, rhinopharyngite, neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, leucopénie thrombocytopénie, perte de poids anorexie, insomnie, tremblements, étourdissements, céphalée paresthésie, dysgueusie, conjonctivite, augmentation du larmoiement, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, palpitations, flutter cardiaque, diminution de la fraction d'éjection, bouffées de chaleur, râles sibilants, dyspnée, toux, épistaxis, rhinorrhée, diarrhée, vomissements, nausées, œdème labial, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, stomatite, érythème, rash, œdème facial, alopecie, trouble unguéal, érythrodysesthésie palmo-plantaire, arthralgie, contraction musculaire, myalgie, asthénie, douleur thoracique, frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, réaction liée à la perfusion, douleur, fièvre, inflammation des muqueuses et œdème périphérique.

► Description de certains risques spécifiques

« Dysfonctionnement cardiaque »

L'insuffisance cardiaque congestive (classe II-IV selon NYHA) est une réaction indésirable fréquente avec HERCEPTIN. Cette réaction a été associée à une issue fatale. Les signes et les symptômes d'un dysfonctionnement cardiaque tels qu'une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire ont été observés chez des patients traités par HERCEPTIN. [...]

« Réactions liées à la perfusion, réactions de type allergique et d'hypersensibilité »

Il est estimé qu'environ 40% des patients qui sont traités par HERCEPTIN présenteront une forme de réaction liée à la perfusion. Cependant, la majorité des réactions liées à la perfusion sont d'intensité légère à modérée (système de gradation NCI-CTC) et tendent à survenir en début de traitement, c'est-à-dire durant la première, deuxième et troisième perfusion et de façon moins fréquente lors des perfusions ultérieures. Les réactions comprennent des frissons, de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées. Le taux de réactions liées à la perfusion de tous grades variait selon les études en fonction de l'indication, de la méthodologie de recueil des données et selon que le trastuzumab était administré en association à une chimiothérapie ou en monothérapie.

Des réactions anaphylactiques sévères nécessitant une prise en charge immédiate surviennent généralement durant, soit la première perfusion, soit la deuxième perfusion de HERCEPTIN et ont été associées à une issue fatale.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés.

Hématotoxicité

Une neutropénie fébrile survient très fréquemment. Des réactions indésirables survenant fréquemment comprennent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie et une neutropénie. La fréquence de survenue d'une hypoprothrombinémie n'est pas déterminée. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel après un traitement avec une anthracycline.

Événements pulmonaires

Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation de HERCEPTIN et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire. »

08.3 Données d'utilisation

Entre le 25/03/2010 et le 24/03/2015, le laboratoire estime à environ 230 000 le nombre de patients exposés au trastuzumab par an toutes indications confondues (données issues des PSUR/PBRER). Parmi eux, environ 800 patients seraient traités pour un cancer gastrique HER2 positif métastatique chaque année en France.

08.4 Résumé & discussion

Aucune nouvelle donnée d'efficacité clinique n'a été présentée dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de HERCEPTIN (trastuzumab) dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif.

Les résultats intermédiaires de l'étude pivot (étude ToGA) ont déjà été analysés par la Commission dans son avis du 16 février 2011. Pour rappel, le gain absolu sur la médiane de survie globale (critère de jugement principal) avait été de 2,7 mois avec l'association HERCEPTIN + chimiothérapie (13,8 mois versus 11,1 mois ; HR = 0,74 ; IC 95% [0,60-0,91] ; p=0,0046), sans gain en terme de qualité de vie. Une analyse *post hoc* des résultats de cette étude avait suggéré un gain de 4,2 mois sur la médiane de survie globale en faveur de l'adjonction de HERCEPTIN à la chimiothérapie uniquement dans le sous-groupe surexprimant fortement HER2 (population retenue par l'indication de l'AMM).

Il est regrettable qu'aucune nouvelle donnée d'efficacité ne soit disponible afin de confirmer les résultats suggérés par l'analyse *post hoc* de l'étude ToGA en termes de survie globale dans la population correspondant à l'indication de l'AMM.

Les données de tolérance de HERCEPTIN, quelle que soit son indication, confirment le profil de tolérance déjà connu pour cette spécialité. Les principales préoccupations restent la toxicité cardiaque, les réactions d'hypersensibilité, l'hématotoxicité (neutropénie fébrile en particulier), et les événements indésirables pulmonaires. Il est à noter qu'une évaluation initiale de la fonction cardiaque est nécessaire à l'instauration du traitement puis tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement jusqu'à 24 mois après l'arrêt (cf. RCP).

08.5 Programme d'études

Les études en cours évaluant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab dans le traitement du cancer gastrique sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Etudes en cours dans le cadre de l'AMM de HERCEPTIN

Dénomination	Objectif	Caractéristique
Etude HELOISE (BO27798)	Comparer l'efficacité et la tolérance de 2 doses d'HERCEPTIN en association à capécitabine + cisplatine dans les adénocarcinomes métastatiques HER2 positifs de l'estomac et de la jonction œsogastrique	Phase III Internationale N=400 <u>Critère principal</u> : OS <u>Critères secondaires</u> : durée de l'OS, concentration minimale de HERCEPTIN au 21 ^{ème} jour des cycles 1 à 11, tolérance, incidence des EI, PFS et taux de réponse
Etude B-DOCT (ML22504)	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association AVASTIN + DOC + CAPOX +/- HERCEPTIN chez les patients atteints d'un cancer inopérable de l'estomac localement avancé ou métastatique ou d'un cancer inopérable de la jonction œsogastrique selon qu'ils sont HER2+ ou HER2-	Phase II Nationale (Pays-Bas) N=83 <u>Critère principal</u> : PFS <u>Critères secondaires</u> : tolérance, réponse relative, TTP, OS
Etude JACOB (BO25114)	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association cisplatine + capécitabine ou 5-FU + HERCEPTIN +/- PERJETA chez des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique ou localement avancé HER2+ de l'estomac ou de la jonction œsogastrique	N=780 <u>Critère principal</u> : OS <u>Critères secondaires</u> : PFS, ORR, DoR, CBR, tolérance, PK, PRO
Etude INNOVATION (MO28922)	Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association cisplatine +/- PERJETA +/- HERCEPTIN chez des patients HER2+ atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œsogastrique dans le contexte péri-opératoire	Phase II Internationale N=220 <u>Critère principal</u> : PCR après traitement néoadjuvant <u>Critères secondaires</u> : validation de la valeur prédictive négative (95%) du test de réponse métabolique précoce, taux de résection R0, survie sans récurrence, OS, toxicité

5-FU : 5-fluorouracile ; CAPOX : capécitabine + oxaliplatine, CBR : clinical benefit response ; DOC : Docetaxel, Oxaliplatine, Capécitabine, DoR : duration of response ; EI : événement indésirable, ORR : taux de réponse objective, OS : survie globale, PFS : survie sans progression, PK : pharmacocinétique, PRO : patient related outcome, TTP : délai avant progression de la maladie

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations françaises (TNCD)⁶, européennes (ESMO)⁸ et américaines (NCCN)⁵, le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif (correspondant à une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+) repose sur l'administration d'une chimiothérapie (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, capécitabine) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab).

Actuellement, HERCEPTIN est la seule thérapie ciblée à disposer d'une AMM en association à une chimiothérapie pour le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif et représente donc la thérapie ciblée de choix dans cette indication.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les adénocarcinomes métastatiques de l'estomac ou de la jonction œsogastrique sont des pathologies graves, qui engagent le pronostic vital.
- ▀ HERCEPTIN est un traitement spécifique de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ HERCEPTIN est la seule thérapie ciblée disponible en association à une chimiothérapie dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif.
- ▀ HERCEPTIN, en association à une chimiothérapie, reste un traitement de 1^{ère} intention dans cette indication.

▀ Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer de l'estomac, en France, peut être estimée à 6 550 nouveaux cas par an. En 2012, il se situait en France au 13^{ème} rang des cancers en termes d'incidence avec 6 556 nouveaux cas et au 8^{ème} rang en termes de mortalité avec 4 411 décès³. Son poids sur la santé publique 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 (surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+) est considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie est 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 2014-2019).

Aucune nouvelle donnée d'efficacité clinique du trastuzumab en association à une chimiothérapie n'est actuellement disponible dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif. Aussi, au vu des résultats du seul essai ToGA, l'impact attendu de cette thérapie en termes de morbi-mortalité reste modéré (gain d'environ 4,2 mois en survie globale) dans la sous-population retenue par l'AMM (analyse post-hoc). Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie par rapport au groupe contrôle n'a pas été démontrée dans cet essai. Cependant, la transposabilité de ces résultats n'est pas assurée (50% des patients d'origine asiatique dans l'essai). En l'absence de donnée, l'impact sur l'organisation du système des soins n'est pas quantifiable. HERCEPTIN apporte donc une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, en l'absence de nouvelles données disponibles et compte tenu de la taille de la sous-population susceptible d'être traitée par HERCEPTIN, l'impact de santé publique attendu pour cette spécialité dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif reste faible.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par HERCEPTIN, en association à une chimiothérapie à base de capécitabine ou 5-fluoro-uracile et de cisplatine, reste important dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de nouvelle donnée d'efficacité, la Commission considère que HERCEPTIN conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité (niveau de preuve non optimal) dans la stratégie de prise en charge 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+, 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.

010.3 Population cible

La population cible de 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 :

- en France, l'incidence du cancer gastrique a été évaluée à 6 556 patients en 2012 par l'INCA³ ;
- l'adénocarcinome est la forme histologique la plus fréquente touchant plus de 90% des patients atteints de cancers gastriques⁴ ;
- au moment du diagnostic, environ 30% des patients sont d'emblée au stade métastatique^{12,13} ;
- parmi les 70% restants, diagnostiqués à un stade localisé, 35 à 80% vont présenter des récurrences dont 90% à distance (métastases)¹⁴ ;
- environ 20% des cancers gastriques surexpriment HER2⁷.

Au total, la population cible de HERCEPTIN dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2 peut être estimée à environ 800 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de HERCEPTIN, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Demandes de données

La Commission souligne l'absence de données confirmant les résultats suggérés par l'analyse *post hoc* de l'étude ToGA en termes de survie globale dans la population de l'AMM. Elle souhaite disposer des données mentionnées au paragraphe 8.5 dès lors qu'elles seront disponibles.

¹² Faycal J, Bessagnet 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. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:23-32.

¹³ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (<http://www.fnclcc.fr>)

¹⁴ Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003;27: 53-158