

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

HERCEPTIN (trastuzumab), anticorps monoclonal

Progrès thérapeutique mineur, en association à une fluoropyrimidine et au cisplatine, dans le cancer gastrique métastatique avec surexpression tumorale de HER2

L'essentiel

- ▶ HERCEPTIN est désormais 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 fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) et au cisplatine, chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique.
- ▶ Un avantage modeste en termes de médiane de survie globale a été montré avec HERCEPTIN associé à la fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et au cisplatine par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule.
- ▶ Aucun avantage n'a été montré sur la qualité de vie.

Indications préexistantes

- HERCEPTIN était déjà indiqué dans le traitement du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, en situations métastatique ou adjuvante.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

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 permettent d'obtenir un taux de réponse plus élevé, avec cependant un faible bénéfice sur la survie globale, qui est au mieux comprise entre 7 et 11 mois selon les études. L'association épirubicine/cisplatine/5FU en continu (ECF), qui permet d'obtenir une survie globale de 9 mois, est peu utilisée en France en raison de la difficulté pratique de l'administration continue du 5-FU. L'association cisplatine/5-FU/acide folinique (LV5FU2), schéma le plus utilisé en France en raison de son utilisation possible en hôpital de jour et de sa bonne tolérance, n'a été évaluée que dans des études de phase II. L'association docétaxel/cisplatine/5FU (DCF) a été supérieure à l'association cisplatine/5-FU sur le taux de réponse et de survie sans progression, mais son utilisation est 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
HERCEPTIN, en association à une chimiothérapie par fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) et cisplatine, est une nouvelle modalité de prise en charge de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique. Cette modalité ne peut être proposée que chez les patients n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique et dont la tumeur surexprime HER2.

Données cliniques

Une étude de phase III randomisée a comparé en ouvert le trastuzumab associé à une chimiothérapie par fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine) et cisplatine (n = 298 patients) à cette même chimiothérapie seule (n = 296 patients) en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer gastrique avancé inopérable ou récidivant et/ou métastatique, avec surexpression tumorale de HER2.

- Les résultats sont issus d'une seconde analyse intermédiaire, réalisée après un suivi médian de 18,6 mois dans le groupe trastuzumab/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 trastuzumab/chimiothérapie et de 11,1 mois dans le groupe chimiothérapie seule, soit un gain absolu de 2,7 mois (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 trastuzumab/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 trastuzumab/chimiothérapie et de 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 de symptômes gastro-intestinaux qui sont moins bons dans le groupe trastuzumab/chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie seule.

Une analyse post-hoc a suggéré un gain de 4,2 mois sur la médiane de survie globale en faveur de l'adjonction de trastuzumab à la chimiothérapie, uniquement dans le sous-groupe surexprimant 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 (diminution de FEVG ≥ 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 au protocole épirubicine, cisplatine et 5-FU continu (ECF), où un sur risque cardiaque ne peut être écarté.

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par HERCEPTIN est important.
- 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 amélioration du service médical rendu** mineure (niveau IV) en termes d'efficacité (niveau de preuve non optimal).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

