

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PERJETA (pertuzumab), anticorps monoclonal**Progrès thérapeutique modéré dans le cancer du sein métastatique HER2+**

L'essentiel

- ▶ PERJETA a l'AMM, en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients (hommes ou femmes) adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- ▶ Compte tenu d'une amélioration de la survie sans progression et de l'absence d'un nombre suffisants d'événements pour pouvoir statuer sur la survie globale, son apport thérapeutique est modéré.

Stratégie thérapeutique

- Le choix du traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend notamment de l'intervalle libre entre le traitement adjuvant et la première ligne du traitement des métastases, de la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression ou non de HER2 au site des localisations métastatiques.
Ainsi, en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, par exemple en cas de localisations osseuses isolées et en présence de récepteurs hormonaux, le traitement de première ligne est l'hormonothérapie.
En présence de facteurs de mauvais pronostic (par exemple, atteinte viscérale évolutive), le traitement de première ligne est la chimiothérapie. Si, au facteur de mauvais pronostic, est associée la présence de récepteurs hormonaux, la chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent être utilisées de manière séquentielle.
En cas de surexpression tumorale du HER2, le traitement de première ligne recommandé est le trastuzumab, en association à un taxane (paclitaxel ou au docétaxel), et ceci indépendamment du statut hormonal.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Au regard du traitement conventionnel et compte tenu d'un bénéfice démontré sur la survie sans progression, PERJETA, en association au trastuzumab et au docétaxel, est une nouvelle modalité de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement. Selon des recommandations américaines, l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane est préférable à la bithérapie seule.

Données cliniques

Une étude comparative randomisée, en double aveugle versus placebo, a comparé l'ajout de pertuzumab à une bithérapie par docétaxel + trastuzumab (n = 402) *versus* cette même bithérapie associée à un placebo (n = 406), chez 808 patientes (aucun homme inclus) atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif.

L'âge médian des patientes était de 54 ans. Environ la moitié des patientes dans chaque groupe de traitement avaient des récepteurs hormonaux positifs (définis comme des récepteurs à l'œstrogène positifs et/ou des récepteurs à la progestérone positifs) et environ la moitié avait reçu également un précédent traitement adjuvant ou néoadjuvant. Enfin, 11 % de toutes les patientes avaient précédemment reçu du trastuzumab.

- A la date de l'analyse finale du critère principal, la médiane de survie sans progression a été de 18,5 mois dans le groupe pertuzumab *versus* 12,4 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 6,1 mois en faveur du groupe pertuzumab (HR = 0,62, IC 95 % [0,51 ; 0,75], p < 0,0001). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes (HR = 0,64, valeur du p au-delà du seuil fixé de 0,0012).
Le pourcentage de réponses objectives (complètes ou partielles) a été de 80,2 % (dont 5,5 % de réponses complètes) dans le groupe pertuzumab *versus* 69,3 % (dont 4,2 % de réponses complètes) dans le groupe placebo.
La durée médiane de la réponse objective a été de 87,6 semaines dans le groupe pertuzumab *versus* 54,1 semaines dans le groupe placebo.
L'analyse de la qualité de vie n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

- La Commission note que :
 - seules 11 % des patientes avaient reçu du trastuzumab en situation adjuvante ou néo-adjuvante, alors qu'il s'agit de la stratégie thérapeutique usuellement validée ;
 - la posologie de docétaxel préconisée (75 mg/m²) est basse par rapport à celle habituellement prescrite (100 mg/m²), même si la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 100 mg/m² était prévue dans le protocole. De ce fait, on ne peut exclure que le résultat observé dans le groupe contrôle ne soit pas optimal par rapport au standard de traitement actuel et que l'incidence des événements indésirables du groupe trastuzumab soit sous-estimée.
- Les principaux événements indésirables observés lors de l'association de pertuzumab au docétaxel et au trastuzumab ont été : neutropénie fébrile (grade 3 ou plus : 13,0 % *versus* 7,3% dans le groupe placebo) et diarrhée (grade 3 ou plus : 7,9 % *versus* 5,0 % dans le groupe comparateur).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PERJETA est important dans l'indication de l'AMM.
- PERJETA, en association au trastuzumab et au docétaxel, représente une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique.
- 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 ».

