

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
24 juillet 2013****PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 34009 584 633 9 6)**

Laboratoire ROCHE

DCI	pertuzumab
Code ATC (2013)	L01XC13 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients 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. »</b>

<b>SMR</b>	Le Service Médical Rendu par PERJETA, en association à Herceptin et au docétaxel dans son indication AMM est important.
<b>ASMR</b>	PERJETA en association au trastuzumab et au docétaxel présente une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	PERJETA en association au trastuzumab et au docétaxel constitue une nouvelle modalité de prise du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement.
<b>Intérêt de santé publique</b>	Faible
<b>Population cible</b>	<i>2 000 patientes</i>

# 1 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 4 mars 2013
Conditions de prescription et de délivrance / Statut particulier	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC13 Pertuzumab

## 2 CONTEXTE

---

Examen de la demande d'inscription de la spécialité PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, à l'initiative du laboratoire.

PERJETA est un médicament à base de pertuzumab, anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire du récepteur HER2, bloquant ainsi l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec les autres récepteurs de la famille HER, en particulier HER1 (ou EGFR), HER3 et HER4.

## 3 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients 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. »

## 4 POSOLOGIE

---

« La dose de charge initiale recommandée de Perjeta est de 840 mg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes.

Lorsqu'il est administré en association avec Perjeta, la dose de charge initiale recommandée du trastuzumab est de 8 mg/kg de poids corporel administrée en perfusion intraveineuse, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 6 mg/kg de poids corporel.

Lorsqu'il est administré en association avec Perjeta, la dose initiale recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup>, cette dose étant ensuite administrée toutes les trois semaines. La dose de docétaxel peut être augmentée à 100 mg/m<sup>2</sup> lors des cycles suivants si la dose initiale est bien tolérée. »

## 5 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'amélioration de la prise en charge des patientes atteintes de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités nationales établies par les autorités publiques (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 patientes atteints de maladies chroniques). Les campagnes de dépistage du cancer du sein mises en place ont permis de diagnostiquer à un stade plus précoce un nombre important de patientes. Cependant, il existe toujours des patientes diagnostiquées d'emblée au stade avancé, progressant au stade métastatique ou présentant une récurrence non résecable<sup>1</sup>. Depuis 2000, le traitement standard de première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif est le trastuzumab, en association à un taxane. Ce protocole a montré un bénéfice significatif en termes de taux de réponse, de temps jusqu'à progression de la maladie et de survie globale. Malgré cette avancée, environ 50% des patientes traitées présentent une progression de leur maladie dans l'année suivant l'instauration de leur traitement<sup>2,3,4</sup> et leur taux de survie à 5 ans est inférieur à 25%<sup>5</sup>. La maladie métastatique reste incurable, et la survie globale médiane est inférieure à 40 mois<sup>5</sup>.

## 6 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 6.1 Médicaments

Il n'existe pas de comparateur dans le cadre de l'association au docétaxel et au trastuzumab en première ligne de traitement du cancer du sein métastatique HER2+.

#### Conclusion

**Il n'y a pas de comparateur pertinent de PERJETA dans cette indication.**

## 7 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
UE	Non (procédures en cours)	
USA	Oui (03/08/2012)	Indication superposable à celle de l'Europe

<sup>1</sup> InVS (Institut de Veille Sanitaire). BEH (Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire). Numéro thématique – Dépistage organisé du cancer du sein. 26 septembre 2012 / n° 35-36-37.

<sup>2</sup> Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92.

<sup>3</sup> Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, *et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265-74.

<sup>4</sup> Valero V, Forbes J, Pegram MD, *et al.* Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):149-56.

<sup>5</sup> Dawood S, Broglio K, Ensor J, *et al.* Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol.* 2010;21(11):2169-74.

## 8 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le dossier déposé comporte :

- Deux études (étude BO17929 et étude BO16934) de phase II en 2ème ligne de traitement du cancer du sein métastatique et une étude WO20697 réalisée dans le cadre d'un traitement néoadjuvant. Ces études ayant concernées des patients en dehors du champ de l'indication actuelle, elles ne seront donc pas prises en compte.
- une étude pivot (CLEOPATRA) analysée ci-après.

### 8.1 Efficacité

#### Etude CLEOPATRA

Etude de phase III comparative randomisée, en double aveugle versus placebo ayant comparé l'ajout de pertuzumab à une bithérapie par docétaxel + trastuzumab versus cette même bithérapie associée au placebo, chez 808 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1 : 1 pour recevoir :

- soit placebo + trastuzumab + docétaxel
- soit pertuzumab + trastuzumab + docétaxel.

Le pertuzumab était administré à la dose de charge de 840 mg en perfusion IV au cours du premier cycle puis à la dose de 420 mg aux cycles suivants (soit une injection toutes les 3 semaines).

Le trastuzumab était administré à une dose de charge de 8 mg/kg de poids corporel en perfusion IV au cours du premier cycle, puis à la dose de 6 mg/kg au cours des cycles suivants (soit une injection toutes les 3 semaines).

Le docétaxel a été administré à une dose initiale de 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant au moins 6 cycles. La dose de docétaxel pouvait être augmentée à 100 mg/m<sup>2</sup> au choix de l'investigateur, si la dose initiale était bien tolérée.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, évaluée par un comité de revue indépendant, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou de décès (quelle qu'en soit la cause), si le décès était survenu dans les 18 semaines suivant la dernière évaluation tumorale.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. Les patientes en vie ou perdues de vue à la date de l'analyse étaient censurées à la date de la dernière évaluation tumorale. Les patientes pour lesquelles aucune information n'avait été obtenue après l'inclusion ont été censurées le jour suivant la date de la randomisation ;
- survie sans progression, évaluée par le médecin investigateur et répondant à la même définition que celle du critère principal ;
- pourcentage de réponse objective, défini comme la proportion de patientes ayant une réponse complète ou partielle. La réponse était définie selon les critères RECIST sur la base de deux évaluations consécutives distantes d'au moins 4 semaines ;
- durée de la réponse objective, définie comme le délai entre la date documentée de réponse (complète ou partielle) et celle de la progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause. La progression était évaluée de la même façon que pour le critère principal. Seules les patientes ayant présenté une réponse objective ont été incluses dans l'analyse de ce critère ;
- qualité de vie, mesurée par le questionnaire FACT-B, spécifique au cancer du sein. Une différence de qualité de vie était considérée comme cliniquement significative lorsqu'une

diminution d'au moins 5 points du questionnaire TOI-PFB<sup>6</sup> était constatée par rapport au score à l'inclusion;  
- tolérance.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- cancer du sein HER2 positif métastatique ou localement récidivant non résécable, confirmé cytologiquement ou histologiquement. La positivité HER2 (surexpression définie par IHC 3+ et/ou rapport d'amplification FISH  $\geq 2$ ) devait être confirmée par le laboratoire central.
- un indice de performance  $\leq 1$  selon la classification ECOG
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\geq 50\%$  et une fonction cardiaque à même de recevoir une chimiothérapie.

Les principaux critères de non inclusion ont été :

- traitement antérieur du cancer du sein métastatique (à l'exception d'un traitement hormonal pris seul et arrêté avant la randomisation),
- un traitement systémique du cancer du sein dans un contexte (néo)adjuvant avec un intervalle libre sans maladie de moins de 12 mois entre la fin du traitement systémique (en excluant l'hormonothérapie) et le diagnostic de la maladie métastatique,
- existence de métastases au niveau du système nerveux central,
- une exposition aux anthracyclines équivalente à une dose cumulée  $\geq 360$  mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent,
- antécédent de diminution de la FEVG à une valeur inférieure à 50% pendant ou après un traitement par trastuzumab.

### Résultats :

Un total de 808 patientes a été randomisé :

- 402 patientes dans le groupe pertuzumab + trastuzumab + docétaxel
- 406 patientes dans le groupe placebo + trastuzumab + docétaxel

L'âge médian des patientes était de 54 ans.

Une proportion légèrement supérieure de patientes du groupe pertuzumab présentait un score ECOG de 0 (68,2% versus 61,1%) et, inversement, une proportion légèrement inférieure de patientes du groupe pertuzumab présentait un score ECOG de 1 (31,1% versus 38,7%). Environ la moitié des patients dans chaque groupe de traitement avait des récepteurs hormonaux positifs (définis comme des récepteurs à l'oestrogène positifs et/ou des récepteurs à la progestérone positifs) et environ la moitié avait reçu également un précédent traitement adjuvant ou néoadjuvant. La plupart de ces patientes avait précédemment reçu des anthracyclines et 11 % de tous les patients avaient précédemment reçu du trastuzumab

A la date de l'analyse finale du critère principal, la médiane de la survie sans progression a été 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, IC95% [0,51 ; 0,75],  $p < 0,0001$ ).

Résultats sur les critères secondaires :

- survie globale :

L'analyse finale de la survie globale était planifiée après la survenue de 385 décès, afin de montrer une amélioration de 33% par rapport au groupe de comparaison avec une puissance de 80%. Lors de l'analyse finale du critère principal, une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole, pour laquelle 193 décès (50% des 385) étaient attendus. A cette date, 165 décès étaient survenus sur les 193 attendus selon le protocole, soit 43% du total. La médiane de survie globale n'avait été atteinte dans aucun des deux groupes et le HR n'a pas montré de différence entre les deux groupes (HR=0,64, valeur du p au-delà du seuil fixé de 0,0012).

La levée d'aveugle et le passage des patientes du groupe de comparaison vers le groupe pertuzumab n'ont pas été autorisés.

---

<sup>6</sup> TOI-PFB (Trial Outcome Index – Physical Functional Breast) : questionnaire composé de 24 questions, représentant 3 domaines du questionnaire FACT-B (échelles évaluant l'état physique, l'état fonctionnel et les symptômes spécifiques du cancer du sein (BCS) ; les autres domaines évalués par le FACT-B étant l'état émotionnel et social).

Une seconde analyse intermédiaire non planifiée a été réalisée un an après avec 69% des événements requis pour l'analyse finale (267 décès des 385 requis). Elle a suggéré une médiane de survie globale de 37,6 mois (IC95% [34 ; NA]) dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe pertuzumab (IC95% [42 ; NA]) ; (HR=0,66, IC95% [0,52 ; 0,84], p=0,0008.

A l'issue de cette analyse intermédiaire, l'aveugle a été levé et les patientes du groupe de comparaison ont été autorisées à recevoir PERJETA (46 patientes parmi les 55 recevant toujours le traitement de l'étude). De ce fait, les données de l'analyse finale de survie globale pour cette étude ne seront pas connues.

- pourcentage de réponse objective

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 80,2% (dont 5,5% de réponse complète) dans le groupe PERJETA versus 69,3% (dont 4,2% de réponse complète) dans le groupe placebo, soit une augmentation de 10,9 points (p=0,0011).

- durée de la réponse objective

La durée médiane de la réponse objective a été de 87,6 semaines dans le groupe PERJETA versus 33,5 semaines dans le groupe placebo, soit une augmentation de 33,5 semaines correspondant à un HR de 0,66 (IC95% 0,51 ; 0,85).

- qualité de vie

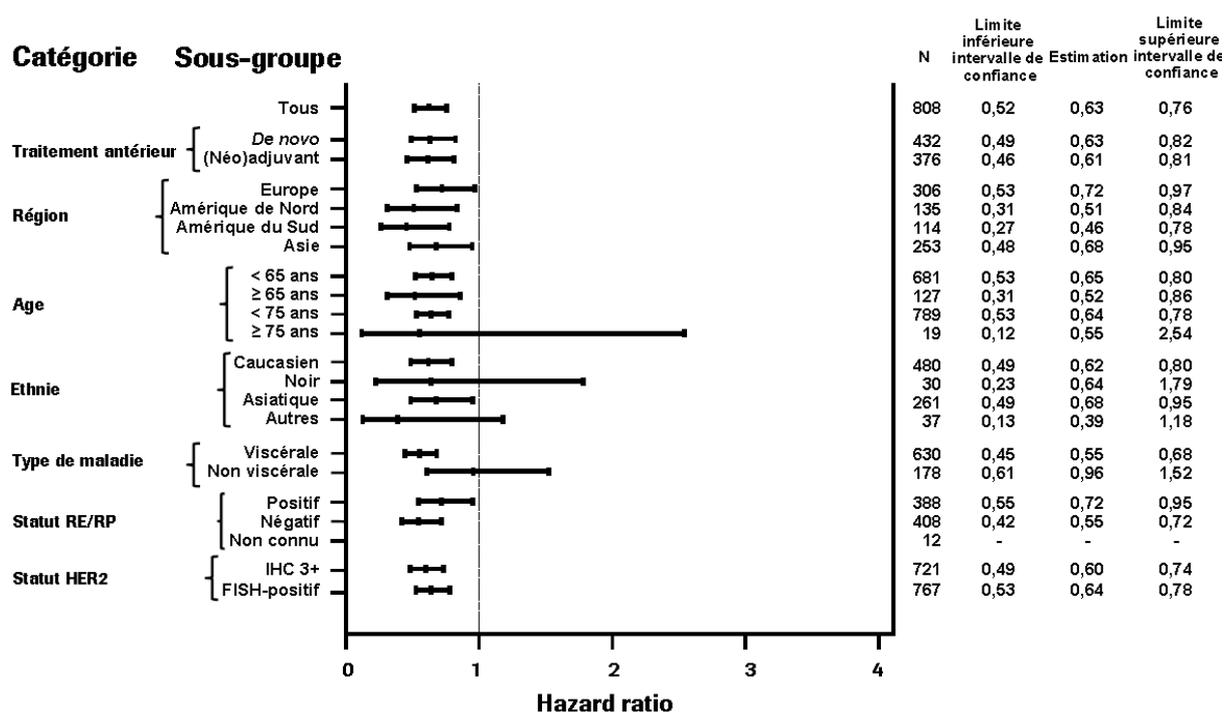
La qualité de vie des patientes a été évaluée par l'intermédiaire du questionnaire FACT-B, évaluant l'état physique et fonctionnel des patientes, ainsi que leur ressenti des symptômes spécifiques de la pathologie.

Le taux de réponse au questionnaire FACT-B a été d'au moins 75% au cours de la première année de suivi dans les deux groupes de traitement. A la date de l'analyse du critère principal (1er cut-off, 13 mai 2011), 239 (59,5%) patientes du groupe PERJETA et 229 (56,7%) patientes du groupe de comparaison ont présenté une variation d'au moins 5 points de leur score TOI-PFB, considérée comme cliniquement significative. Le délai médian jusqu'à cette variation a été comparable dans les deux groupes de traitement (18,4 semaines dans le groupe PERJETA versus 18,3 semaines dans le groupe comparateur, HR=0,97, IC95% [0,81 ; 1,16]).

Par ailleurs, le score ECOG est resté identique entre l'inclusion et l'issue du traitement pour 68% des patientes du groupe PERJETA versus 64% dans le groupe de comparaison.

Les résultats d'une analyse en sous groupe de la survie sans progression effectuée par le comité indépendant est synthétisée dans la figure 1 ci-dessous.

Figure 1 Survie sans progression évaluée par sous-groupe de patients



## 8.2 Tolérance & effets indésirables

La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 6,1% dans le groupe PERJETA versus 5,3% dans le groupe de comparaison.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur l'incidence des événements de grades 3-4 (placebo : 72,0% ; pertuzumab: 73,5%).

Les événements indésirables de grades 3-4 les plus fréquemment rapportés ont été une neutropénie (45,8% dans le groupe placebo, 48,9% dans le groupe pertuzumab), une neutropénie fébrile (7,3% dans le groupe placebo, 13,0% dans le groupe pertuzumab), une leucopénie (14,6% dans le groupe placebo, 12,3% dans le groupe pertuzumab) et de la diarrhée (5,0% dans le groupe placebo, 7,9% dans le groupe pertuzumab).

L'incidence de la baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de grades > 3 a été de 1,2% dans le groupe pertuzumab versus 2,8% dans le groupe comparateur.

## 8.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III comparative randomisée, en double aveugle versus placebo, ayant comparé l'ajout de pertuzumab à une bithérapie par docétaxel + trastuzumab versus cette même bithérapie associée au placebo, chez 808 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif.

Un total de 808 patientes a été randomisé : groupe pertuzumab + trastuzumab + docétaxel (n=402), groupe placebo + trastuzumab + docétaxel (n=406).

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

Le critère de jugement principal était la survie sans progression, évaluée par un comité de revue indépendant, définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou de décès quelle qu'en soit la cause.

A la date de l'analyse finale du critère principal, la médiane de la survie sans progression a été de 18,5 mois dans le groupe PERJETA versus 12,4 mois dans le groupe comparateur soit un gain absolu de 6,1 mois en faveur du groupe PERJETA (HR=0,62, IC95% [0,51 ; 0,75], p<0,0001).

Résultats sur les critères secondaires :

Lors de l'analyse finale du critère principal, une analyse intermédiaire de la survie globale effectuée a été effectuée. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, la médiane de survie globale n'ayant pas été atteinte dans aucun des deux groupes (HR=0,64, valeur du p au-delà du seuil fixé de 0,0012).

Une seconde analyse intermédiaire non planifiée a été réalisé un an après avec 69% des événements requis pour l'analyse finale (267 décès des 385 requis). Elle a suggéré une médiane de survie globale de 37,6 mois (IC95% [34 ; NA]) dans le groupe comparateur et non atteinte dans le groupe pertuzumab (IC95% [42 ; NA]) ; (HR=0,66, IC95% [0,52 ; 0,84], p=0,0008).

A l'issue de cette analyse intermédiaire, l'aveugle a été levé et les patientes du groupe de comparaison ont été autorisées à recevoir PERJETA (46 patientes parmi les 55 recevant toujours le traitement de l'étude). De ce fait, les données de l'analyse finale de survie globale pour cette étude ne pourront plus être connues.

Le pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) a été de 80,2% (dont 5,5% de réponse complète) dans le groupe pertuzumab versus 69,3% (dont 4,2% de réponse complète) dans le groupe placebo.

La durée médiane de la réponse objective a été de 87,6 semaines dans le groupe pertuzumab versus 33,5 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

- seulement 11% des patientes avaient reçu du trastuzumab en situation adjuvante ou néo adjuvante, or il s'agit de la stratégie thérapeutique usuellement validée,
- la posologie de docétaxel préconisée (75 mg/m<sup>2</sup>) est basse par rapport à celle habituellement prescrite (100 mg/m<sup>2</sup>), même si la possibilité d'augmenter les doses jusqu'à 100 mg/m<sup>2</sup> était permise dans le protocole. On ne peut donc exclure que le résultat observé dans le groupe de comparaison ne soit pas optimal par rapport au standard de traitement actuel et que l'incidence des événements indésirables ne soit sous estimée.

Les principaux événements indésirables observés lors de l'association de pertuzumab au docétaxel et au trastuzumab ont été : neutropénie fébrile (grade de 3 ou plus : 13,0% versus 7,3%

dans le groupe placebo) et diarrhée (grade de 3 ou plus : 7,9% versus 5,0% dans le groupe comparateur).

## 8.4 Programme d'études

### 8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Un plan de gestion des risques (PGR) a été élaboré à partir des données précliniques et cliniques. Il concerne les risques identifiés, les risques potentiels, et les informations manquantes.

#### Risques identifiés

- exacerbation des neutropénies chimio-induites liées au docétaxel
- réaction à la perfusion
- hypersensibilité et/ou anaphylaxie
- insuffisance cardiaque congestive
- mucite
- diarrhée de grade supérieur ou égal à 3
- pneumopathie interstitielle.

#### Risques potentiels

- oligohydramnios

#### Informations manquantes

- données chez les patientes âgées de 75 ans et plus
- données chez les femmes enceintes et allaitant
- effets sur la fertilité
- profil de tolérance chez les hommes
- données chez les patientes avec une insuffisance cardiaque, hépatique, ou rénale
- perte d'efficacité liée à l'immunogénicité.

Le plan de pharmacovigilance comprend un plan de pharmacovigilance de routine et des données cumulatives issues de rapports de synthèse semestriels. Il prévoit par ailleurs la collecte de données de tolérance cardiaque dans le cadre de 5 études cliniques, un programme de prévention des grossesses, le recueil et la mise à jour de données concernant l'immunogénicité lors des essais cliniques en cours et à venir, la mise en place d'une checklist à destination des professionnels de santé pour les cas de pneumopathie interstitielle.

Le plan de minimisation des risques comprend l'information des professionnels de santé par le RCP et des patientes par la notice.

### 8.4.2 Obligation de mise en place de mesures post-AMM

Le laboratoire a l'obligation de fournir à l'EMA les résultats de deux études cliniques en cours.

#### Étude PHEREXA (MO22324) :

Étude clinique de phase II, randomisée, comparant l'association trastuzumab + capécitabine avec ou sans pertuzumab chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif ayant progressé après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab en situation métastatique (échéance : mars 2015).

#### Étude PERUSE (MO28047) :

Étude clinique non comparative du pertuzumab en association au trastuzumab et un taxane en première ligne de traitement de patients atteints d'un cancer du sein avancé HER2 positif métastatique ou localement récidivant (échéance : décembre 2016).

#### **8.4.3 Développement en cours pour l'obtention d'extensions d'indication**

Le laboratoire a précisé que deux études cliniques, pouvant conduire à des extensions d'indication à moyen terme, sont actuellement en cours.

#### Étude MARIANNE :

Étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance du pertuzumab en association au TDM-1, en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif. Environ 1 092 patientes ont été incluses et randomisées entre juillet 2010 et mai 2012, entre trois groupes de traitement (Bras A : trastuzumab + taxane ; Bras B : T-DM1+ pertuzumab ; Bras C : T-DM1 + placebo). Le critère principal de cette étude est la survie sans progression évaluée par un comité indépendant et la tolérance. Les autres critères évalués sont le taux de réponse objective, la survie globale, la survie à 1 et 2 ans, la survie sans progression et le taux de réponse objective évalués par les investigateurs, le bénéfice clinique et la durée de réponse (résultats attendus pour 2014).

#### Étude APHINITY :

Étude clinique de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un protocole associant le pertuzumab au trastuzumab et à une chimiothérapie en comparaison à un protocole associant un placebo au trastuzumab et à une chimiothérapie en traitement adjuvant de patientes atteints d'un cancer du sein HER2 positif. Environ 4 800 patientes seront incluses et randomisées. Le traitement anti-HER2 sera poursuivi pendant 1 an et les patientes suivies pendant 10 ans. Le critère principal de cette étude est la survie sans maladie invasive. Les autres critères évalués incluent la survie sans maladie invasive incluant un second cancer autre qu'un cancer du sein, la survie sans progression, la survie globale, l'intervalle sans récurrence, l'intervalle sans récurrence à distance, la tolérance cardiaque, la tolérance globale et la qualité de vie (fin des inclusions prévue en décembre 2013).

## 9 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique dépend notamment de l'intervalle libre entre le traitement adjuvant et la première ligne métastatique, la présence ou non de récepteurs hormonaux et/ou d'une surexpression de HER2, du 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 1<sup>ère</sup> ligne est l'hormonothérapie. En présence de facteurs de mauvais pronostic (e.g. atteinte viscérale évolutive), le traitement de 1<sup>ère</sup> 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 1<sup>ère</sup> ligne recommandé est le trastuzumab, en association à un taxane (paclitaxel ou au docétaxel) et ceci indépendamment du statut hormonal.

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 constitue une nouvelle modalité de prise du cancer du sein métastatique HER2+ en première ligne de traitement. Les recommandations américaines du NCCN<sup>7</sup> qualifient l'ajout du pertuzumab à la bithérapie par trastuzumab et taxane comme une option à préférer à la bithérapie.

---

<sup>7</sup> National Comprehensive Cancer Network Breast cancer (NCCN 2013)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

## 10 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 10.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité est un traitement spécifique du cancer du sein à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de PERJETA, en association au trastuzumab et au docétaxel, est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique à PERJETA, en association au trastuzumab et au docétaxel (le trastuzumab, en association au docétaxel ou au paclitaxel).

#### ▶ Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer du sein est estimée à environ 53 000 nouveaux cas par an (projections InVS 2011<sup>8</sup>). Il se situe au 1<sup>er</sup> rang des cancers par sa fréquence, représentant à lui seul 33% des nouveaux cas de cancers chez la femme<sup>9</sup>.

Il représente également la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez la femme, avec près de 11 500 décès estimés en 2011<sup>1</sup>, ce qui représente 18,3 % des décès féminins par cancer.

L'incidence du cancer du sein en France a augmenté de manière importante et constante entre 1980 et 2005 avec un taux d'incidence (standardisé à la population mondiale) qui a presque doublé passant de 56,8 à 101,5 cas pour 100 000 femmes. La mortalité, qui était restée stable depuis 1980, amorce une décroissance depuis 1995, le taux de mortalité (standardisé à la population mondiale) passant de 19,8 en 1995 à 17,7 en 2005<sup>10</sup>.

Environ 15% des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression de la protéine HER2 qui est associée à un pronostic plus défavorable<sup>9</sup>.

En France, le fardeau de santé publique du cancer du sein est donc important (939 297 DALYS, zone Euro A, estimation 2004). Malgré le plus faible nombre de patientes concernées, le fardeau concernant la sous-population de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 + métastatique ou localement non résécable susceptibles de recevoir l'association HERCEPTIN + PERJETA reste modéré en raison de la plus forte mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la 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 2007-2011).

Au vu des résultats disponibles de l'étude CLEOPATRA, essai de phase III contrôlé versus traitement standard actuel (trastuzumab associé au docétaxel), sur la survie sans progression radiologique (gain absolu de 6,1 mois) et sur la survie globale (HR= 0,62 [[0,51 ; 0,75], résultat toutefois suggéré par une 2<sup>ème</sup> analyse intermédiaire non prévue au protocole), il peut être attendu un impact important de pertuzumab associé au trastuzumab et au docétaxel en termes de réduction de la morbi-mortalité. Toutefois, la quantité d'impact attendu sur la réduction de la mortalité reste difficilement appréciable dès lors que la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de la 2<sup>nde</sup> analyse intermédiaire.

<sup>8</sup> 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 2011. Rapport technique. Juin 2011. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès 27 06 2013].

<sup>9</sup> Inca. Le cancer de sein : Etat des lieux en 2012. Septembre 2012. InCa

<sup>10</sup> A. Belot *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. Rev Épidemiol Santé Publique. 2008 Jun; 56(3): 159-75.

Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact du traitement sur la qualité de vie des patientes, évaluée à l'aide du questionnaire FACT-B spécifique de la pathologie (état physique, fonctionnel, ressenti de la patiente). En effet, le nombre de patientes avec une augmentation de 5 points du score FACT-B TOI-PFB, n'a pas été significativement différent entre les deux bras de traitement (HR= 0,97 [0,81 ; 1,16]) et l'évolution du score ECOG est restée stable entre les deux bras.

Cependant, la transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique est non assurée compte tenu d'une part, des caractéristiques des patientes incluses (bon état général, faible proportion de patientes ayant bénéficié d'un traitement par trastuzumab en situation adjuvante) par rapport à la population française de surcroît très peu représentée dans l'essai (n=24) et d'autre part, du caractère restrictif des critères de non-inclusion de l'essai. De plus, une éventuelle dérive d'utilisation de ce traitement dans les indications actuelles du trastuzumab, et notamment en situation néo-adjuvante, ne peut être exclue.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PERJETA est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

PERJETA en association au trastuzumab et au docétaxel présente 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.

## 10.3 Population cible

La population cible de PERJETA est constituée des patients 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.

### Traitement des cancers HER2 positif, diagnostiqués d'emblée au stade métastatique

L'incidence du cancer du sein chez la femme en France est estimée à 54 200 cas en 2012<sup>11</sup>. La proportion de cancers du sein diagnostiqués d'emblée au stade métastatique est estimée à 5% de l'ensemble des cas diagnostiqués<sup>12</sup>, soit environ 2 710 patientes par an. La surexpression de HER2 concerne 28 à 30% des patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade avancé en France<sup>13,14</sup>, soit environ 750 patientes diagnostiquées d'emblée au stade métastatique en 2012.

### Traitement du cancer du sein HER2 positif, ayant récidivé après un traitement adjuvant (récidive métastatique ou récidive locale non résécable)

Le laboratoire a proposé un modèle sur un horizon temporel de 10 ans (la probabilité de récidive au-delà de cette période étant considérée comme nulle), intégrant pour chaque année les données d'incidence du cancer du sein<sup>15</sup>, la proportion de cancers du sein précocement diagnostiqués

<sup>11</sup> InVS (Institut de Veille Sanitaire) et INCa (Institut National du Cancer). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 – Rapport technique. Juillet 2011.

<sup>12</sup> INCa (Institut National du Cancer). Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Avril 2010.

<sup>13</sup> Kantar Health. Baromètre réalisé sur 253 patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2 positif actuellement traitées par Trastuzumab / chimiothérapie (hors essais cliniques), dont 149 en 1ère ligne. Juin 2011.

<sup>14</sup> Press MF, Slamon DJ, Flom KJ, *et al.* Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. J Clin Oncol. 2002;20(14):3095-105.

<sup>15</sup> INCa (Institut National du Cancer). La situation du cancer en France en 2012. Janvier 2013.

(estimée à 95% de l'ensemble des cas diagnostiqués)<sup>12</sup>, parmi-eux la proportion de cancers du sein HER2 positif (estimée à 12,4% des cas de cancers du sein précocement diagnostiqués)<sup>16</sup>, et parmi-eux la proportion de cancers du sein ayant récidivé après un traitement adjuvant en 2012 (estimée à partir de données rétrospectives de cohortes de patientes, traitées par trastuzumab<sup>17</sup> ou non<sup>18</sup> lors de la prise en charge de leur tumeur primitive). Selon ce modèle, environ 1 500 patientes auraient présenté une récurrence en 2012 en France. Par ailleurs, aucune donnée ne permet d'estimer précisément les proportions de patientes ayant présenté une récurrence métastatique ou une récurrence locale non résectable.

La population cible de PERJETA pourrait être estimée à environ 2 000 patientes par an, dont 750 patientes diagnostiquées d'emblée au stade métastatique et 1 250 patientes ayant récidivé après un traitement adjuvant (récurrence métastatique ou récurrence locale non résectable).

## 11 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PERJETA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

► **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.

---

<sup>16</sup> Kanthar Health. PrevHER (Évaluation de la prévalence de HER2 dans le cancer du sein en situation néoadjuvante auprès des pathologistes) – Rapport National. Novembre 2012.

<sup>17</sup> Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673-84.

<sup>18</sup> Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, *et al.* HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(24):1991-8.