

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
6 juillet 2016***Date d'examen par la Commission : 6 avril 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 20 avril 2016
a fait l'objet d'une audition le 6 juillet 2016.****pertuzumab*****PERJETA 420 mg, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon de 14 ml (CIP : 34009 584 633 9 6)**

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L01XC13 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <u>Traitement néoadjuvant du cancer du sein</u> Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence. »

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 4 mars 2013 Rectificatif l'extension d'indication : 28 juillet 2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Réservé à l'usage hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC13 Pertuzumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité PERJETA (pertuzumab), solution à diluer pour perfusion, en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le cadre d'une extension d'indication en néoadjuvant dans le cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du sein métastatique

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.

Traitement néoadjuvant du cancer du sein

Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 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/m², cette dose étant ensuite administrée toutes les trois semaines. La dose de

docétaxel peut être augmentée à 100 mg/m² lors des cycles suivants si la dose initiale est bien tolérée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement du cancer du sein, l'objectif d'un traitement néo-adjuvant est de réduire la taille de la tumeur afin de la rendre opérable et d'optimiser les chances de conservation mammaire lors de la chirurgie. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

L'amplification du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) présente dans 15 à 25% des tumeurs mammaires est un marqueur d'agressivité tumorale. La surexpression d'HER2 est donc reconnue comme un facteur indépendant de mauvais pronostic et fait partie des critères décisionnels pour le choix du traitement du cancer du sein.

Il n'y a pas de médicament autre que le trastuzumab qui cible les cancers du sein surexprimant HER2 dans cette indication. Cette thérapie ciblée est associée à une chimiothérapie notamment à base de taxane en traitement néoadjuvant.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le comparateur à l'association du pertuzumab au trastuzumab/chimiothérapie est l'association trastuzumab / chimiothérapie seule.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Le comparateur à l'association du pertuzumab au trastuzumab/chimiothérapie est l'association trastuzumab / chimiothérapie seule.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Belgique		Evaluation en cours	Indication AMM
Danemark	01/08/2015	Oui	Indication AMM
Etats-Unis	30/09/2013	Oui	Indication AMM
Irlande		Evaluation en cours	Indication AMM
Israël	15/01/2015	Oui	Indication AMM
Pays-Bas		Evaluation en cours	Indication AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte deux études de phase II :

- étude NEOSPHERE (WO20697)
- étude TRYPHAENA (BO22280) dont l'objectif principal était la tolérance cardiaque du pertuzumab,

qui sont analysées ci-après.

08.1 Efficacité et Tolérance

8.1.1 Etude NEOSPHERE¹

Etude de phase II ouverte randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de 4 protocoles de traitement néoadjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif précoce, localement avancé² ou inflammatoire (T2-4d ; tumeurs primaires > 2 cm de diamètre) et n'ayant pas reçu de traitement antérieur.

Les patientes ont été randomisées pour recevoir l'un des traitements néoadjuvants suivants pendant 4 cycles avant la chirurgie :

- trastuzumab plus docétaxel
- pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel
- pertuzumab plus trastuzumab
- pertuzumab plus docétaxel.

La randomisation a été stratifiée en fonction du type de cancer du sein (opérable, localement avancé ou inflammatoire) et de la positivité aux récepteurs hormonaux (ER ou PgR).

Les traitements à l'étude :

Le pertuzumab (PERJETA) a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 840 mg, suivie d'une dose de 420 mg toutes les 3 semaines.

Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines.

Le docétaxel a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 75 mg/m², suivie d'une dose de 75 mg/m² ou 100 mg/m² (si toléré) toutes les 3 semaines.

Après la chirurgie, toutes les patientes ont reçu 3 cycles de 5-fluorouracile (600 mg/m²), épirubicine (90 mg/m²) et cyclophosphamide (600 mg/m²) [protocole FEC] administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines et le trastuzumab administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à atteindre 1 an de traitement.

Les patientes qui avaient reçu uniquement PERJETA plus trastuzumab avant la chirurgie ont ensuite reçu à la fois le protocole FEC et le docétaxel après la chirurgie.

Critère de jugement principal :

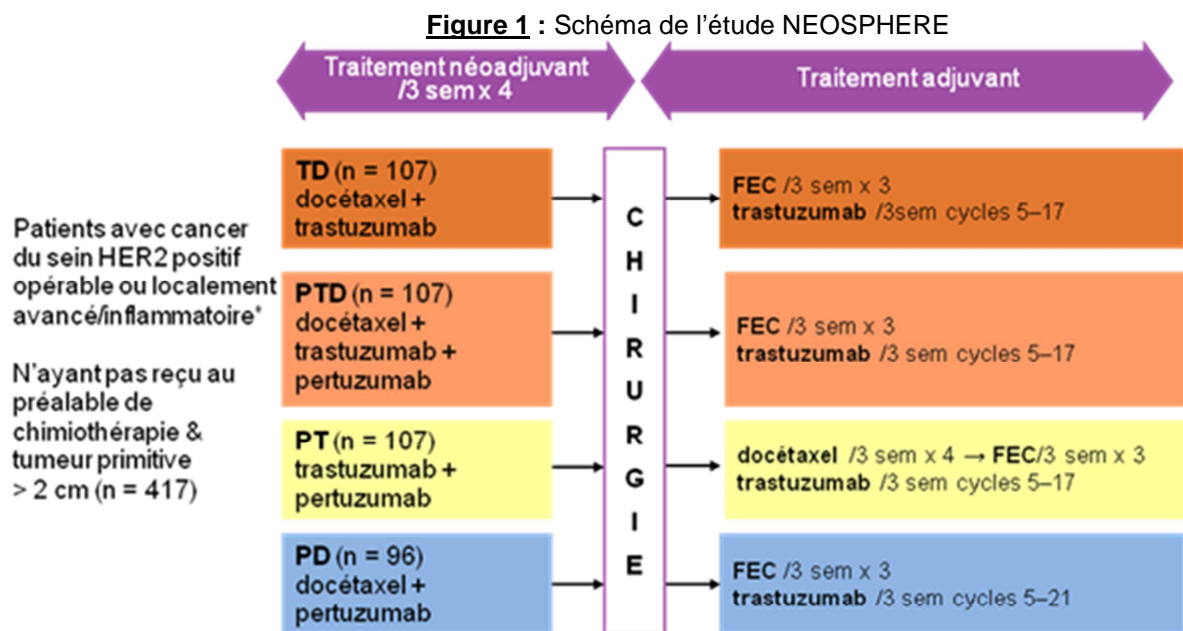
Taux de réponse pathologique complète (pCR), défini comme le taux de patientes ne présentant pas de cellule cancéreuse au niveau du sein concerné à l'examen microscopique du tissu tumoral obtenu lors de la résection tumorale.

¹ Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NEOSPHERE): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 ; 13 (1) : 25-32.

² Le stade localement avancé correspond au stade III de la classification UICC (voir annexe 1)

Critères de jugement secondaires :

- taux de réponse clinique, défini comme le taux de patientes avec une réponse complète (CR) ou partielle (PR) quel que soit le moment avant la chirurgie. La réponse clinique était évaluée par les investigateurs selon les critères RECIST,
- délai d'obtention de la réponse clinique, défini comme le temps entre l'initiation du traitement et l'obtention d'une réponse clinique (CR ou PR),
- taux de chirurgie conservatrice du sein, défini comme la proportion de patientes ayant bénéficié d'une conservation mammaire, parmi les patientes ayant une tumeur T2 ou T3 à l'inclusion (à l'exclusion des patientes avec une tumeur inflammatoire) et pour lesquelles une mastectomie était planifiée,
- survie sans maladie (DFS), définie comme le délai entre la date de la chirurgie et la survenue d'un événement documenté de progression ou de décès toutes causes confondues,
- survie sans progression (PFS), définie comme le délai entre la date de randomisation et la survenue d'un événement documenté de progression ou de décès toutes causes confondues,
- corrélation entre les biomarqueurs et le taux de réponse pathologique complète au niveau du sein,
- tolérance, évaluée par la nature et la fréquence des événements indésirables (EI) et selon leur sévérité.



*Opérable = T2-3, N0-1, M0 ; localement avancé = T2-3, N2-3, M0 ou T4a-c, tout N, M0 ; inflammatoire = T4d, tout N, M0

Critères d'inclusion et de non-inclusion :

Le protocole prévoyait l'inclusion de patientes âgées de 18 ans ou plus, atteintes d'un cancer du sein invasif précoce, localement avancé ou inflammatoire, histologiquement confirmé et unilatéral et avec :

- une tumeur primitive de diamètre > 2 cm, HER2 positive (surexpression testée par IHC 3+ ou suramplification déterminée par FISH [test FISH obligatoire en cas de résultat IHC 2+], confirmée par un laboratoire central),
- un score ECOG ≤ 1,
- une fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'inclusion (FEVG) ≥ 55% mesurée par échographie cardiaque ou MUGA.

Les patientes n'étaient pas incluses notamment si elles présentaient :

- des métastases ou une atteinte bilatérale,
- un antécédent de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie quelque soit le type de cancer,
- une autre tumeur, à l'exception des carcinomes in-situ du col de l'utérus ou des carcinomes basocellulaires,

- une altération de la fonction hématopoïétique, hépatique et/ou rénale,
- une infection connue au VIH, VHB et/ou VHC ;
- une maladie cardiaque (hypertension non contrôlée, angor instable, insuffisance cardiaque congestive, arythmie nécessitant un traitement (à l'exception de la fibrillation auriculaire et de la tachycardie paroxystique supraventriculaire) et/ou un antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion ou une FEVG <55%.

Méthodologie :

Calcul du nombre de sujets nécessaire :

L'étude a été réalisée afin de démontrer la supériorité sur le critère principal :

- du bras PTD et du bras PT par rapport au bras TD,
- du bras PTD par rapport au bras PD.

Les taux de réponse anatomopathologique complète au niveau du sein étaient estimés à 25% dans les groupes TD et PD et à 40% dans les groupes PTD et PT. Ainsi, il a été calculé qu'il était nécessaire de recruter 400 patientes pour avoir une puissance de 80% et un risque alpha global de de 0,2 afin de démontrer une différence d'au moins 15% dans le cadre des 3 principales comparaisons pour l'évaluation du critère principal et qui sont comme suit :

- association pertuzumab, trastuzumab et docétaxel versus association trastuzumab et docétaxel
- association pertuzumab et trastuzumab versus association trastuzumab et docétaxel
- association pertuzumab, trastuzumab et docétaxel versus association pertuzumab et docétaxel

Dates des analyses :

Compte tenu, d'une part, des différentes phases de traitement (néoadjuvant, adjuvant et suivi post-traitement) et d'autre part, du recul nécessaire pour évaluer certains critères de survie, plusieurs gels de base ont été opérés :

- le 1^{er} le 22 décembre 2009 où l'analyse des données d'efficacité et de tolérance relatives à la période de traitement néoadjuvant a été réalisée ;
- le 2^{ème} le 9 mars 2012 où l'analyse des données de tolérance relatives à la période de traitement adjuvant a été réalisée ;
- un 3^{ème} le 12 juillet 2013 où l'analyse des données de tolérance relatives à la période post-traitement a été réalisée ;
- le 4^{ème} le 20 octobre 2014 où l'analyse finale des données d'efficacité et de tolérance à long terme a été réalisée.

La méthode permettant de maîtriser le risque d'inflation liée à des analyses multiples n'est pas précisée dans le protocole.

Résultats :

Au total, 417 patientes ont été randomisées entre les 4 bras de traitement de l'essai, représentant ainsi la population ITT :

- 107 patientes dans les bras TD,
- 107 patientes dans le bras PTD,
- 107 patientes dans le bras PT,
- 96 dans le bras PD.

Les données démographiques étaient bien équilibrées dans les quatre groupes. L'âge médian était de 49 - 50 ans et tous les patients étaient de sexe féminin. Sur l'ensemble des patientes, 7% avaient un cancer du sein inflammatoire, 32% un cancer du sein localement avancé et 61% un cancer du sein opérable. Environ la moitié des patientes dans chaque groupe de traitement avaient des récepteurs hormonaux positifs (définis comme ER positifs et/ou PgR positifs).

Analyse du critère de jugement principal :

Le taux de réponse anatomopathologique complète (pCR) au niveau du sein a été de 45,8% dans le groupe PTD (pertuzumab, trastuzumab et docétaxel) versus 29,0% dans le groupe TD (trastuzumab et docétaxel) considéré comme bras de référence soit une différence absolue de 16,8 points (p=0,0141).

Ce taux de réponse a été également supérieur à celui observé dans les deux autres groupes de comparaison TD (29%) PT (16,8%) et PD (24%).

Tableau 1 : Taux de réponse anatomopathologique complète (pCR) au niveau du sein (critère principal)

	Bras TD (N=107)	Bras PTD (N=107)	Bras PT (N=107)	Bras PD (N=96)
pCR au niveau du sein*				
n _{répondeurs}	31	49	18	23
%	29,0	45,8	16,8	24,0
IC ₉₅	[20,6 ; 38,5]	[36,1 ; 55,7]	[10,3 ; 25,3]	[15,8 ; 33,7]
		Δ vs bras TD	Δ vs bras TD	Δ vs bras PTD
%		+16,8	-12,2	-21,8
IC ₉₅		[+3,5 ; +30,1]	[-23,8 ; -0,5]	[-35,1 ; -8,5]
p		0,0094	0,0198	0,0010
p (avec ajustement multiple de Simes)		0,0141	0,0198	0,0030

* Les patientes avec des données manquantes ou aberrantes ont été classées comme non répondeurs.

Tableau 2 : Taux de réponse anatomopathologique complète (pCR) au niveau du sein selon les critères de stratification de la randomisation

pCR au niveau du sein, n (%)	Bras TD (N=107)	Bras PTD (N=107)	Bras PT (N=107)	Bras PD (N=96)
Type de tumeur, n_{répondeurs}/n_{évaluables} (%)*				
Opérable	15/64 (23,4)	31/65 (47,7)	11/65 (16,9)	16/60 (26,7)
Localement avancée	15/36 (41,7)	14/32 (43,8)	5/35 (14,3)	5/31 (16,1)
Inflammatoire*	1/7 (14,3)	4/10 (40,0)	2/7 (28,6)	2/5 (40,0)
Récepteurs hormonaux, n_{répondeur}/n_{évaluables} (%)				
ER+ et/ou PgR+	10/50 (20,0)	13/50 (26,0)	3/51 (5,9)	8/46 (17,4)
ER- et PgR-	21/57 (36,8)	36/57 (63,2)	15/55 (27,3)	15/50 (30,0)

* Compte tenu du faible nombre de patientes avec une tumeur inflammatoire, les pourcentages sont à interpréter avec précaution.

Pour le critère principal, trois comparaisons non hiérarchisées ont été effectuées. Le seuil choisi pour le risque alpha global a donc été de 0,2 en situation bilatérale (correspondant à 0,1 en situation unilatérale). En conséquence, et comme cela est explicité dans le chapitre « statistiques » du rapport d'étude, il ne peut s'agir en aucun cas d'un essai de confirmation. L'objectif principal était uniquement d'évaluer les quantités d'effets des stratégies thérapeutiques afin de mieux préparer de futurs essais de phase 3. Ainsi, les résultats de ce seul essai ne sont pas susceptibles de modifier en aucune façon les stratégies thérapeutiques de référence dans la pathologie considérée.

- Taux de réponse clinique

La réponse clinique a été évaluée tout au long de la phase de traitement néoadjuvant par un examen clinique et radiologique. Le taux de réponse clinique au niveau du sein a été globalement élevé dans tous les groupes de traitement. Il a été de 79,8% dans le groupe TD, de 88,1% dans le groupe PTD, de 67,6% PT et de 71,4% dans le groupe PD. Le taux de réponse complète a été de 30,7% dans le groupe PTD et de 23,2% dans le groupe TD.

- Délai d'obtention de la réponse clinique

La durée médiane d'obtention de la réponse clinique au niveau du sein a été similaire entre le groupe PTD et le groupe TD de 6,3 semaines.

- Taux de conservation mammaire

Parmi les patientes qui avaient une tumeur T2 ou T3 à l'inclusion et pour lesquelles une mastectomie était planifiée, entre 18,0% et 31,7% ont pu bénéficier d'une conservation mammaire. Ces taux ont été similaires entre le groupe PTD (23,2%) et le groupe TD (22,6%).

Autres critères de jugement secondaires d'efficacité :

Lors du recueil final des résultats d'efficacité (20 octobre 2014), aucune différence n'a été observée entre le groupe PTD (pertuzumab, trastuzumab et docétaxel) et le groupe TD (trastuzumab et docétaxel) sur :

- la survie sans progression (HR 0,69, IC 95 % [0,34 - 1,40]),
- la survie sans maladie (HR 0,60, IC 95 % [0,28 - 1,27]).

La survie globale n'était pas un critère d'évaluation dans cette étude. A titre d'information, 31 décès ont été enregistrés durant toutes les phases de traitement et de suivi (recueil au 20 octobre 2014) :

- 6 patients [5,6%] dans le groupe trastuzumab plus docétaxel,
- 8 patients [7,5%] dans le groupe pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel,
- 9 patients [8,3%] dans le groupe trastuzumab plus pertuzumab,
- et 8 patients [8,5%] dans le groupe pertuzumab plus docetaxel.

Données de tolérance de l'étude NEOSPHERE :

La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été faible dans les trois groupes. Huit patientes dans les groupes TD, PTD et PD ont arrêté le traitement néoadjuvant en raison d'un événement indésirable :

- 2 patientes du groupe PTD (un cas d'hypersensibilité au docétaxel et un cas d'altération de la fonction ventriculaire gauche),
- 3 patientes du groupe PT (un cas d'hypersensibilité au docétaxel, un cas d'insuffisance cardiaque congestive et un cas de grossesse),
- 3 patientes du groupe PD (un cas de neutropénie, un cas de colite ulcéreuse et un cas de cirrhose biliaire).

L'incidence des EI grade ≥ 3 a été de 62,6% dans le groupe PTD, de 72,9% dans le groupe TD et de 70,2% dans le groupe PD. Ces événements ont été principalement des neutropénies et l'incidence de la neutropénie fébrile a été notée avec une proportion similaire dans les trois groupes (de 7,4% à 8,4%).

Tolérance cardiaque :

➤ Phase de traitement néoadjuvant

Peu de patientes ont présenté un événement indésirable cardiaque : 3 patientes dans le groupe PTD et 1 patiente dans chaque autre groupe. Il s'agissait d'une altération de la fonction ventriculaire gauche à l'exception d'un cas d'insuffisance cardiaque congestive dans le groupe PT. Deux cas, qui se sont résolus sans séquelle, ont été rapportés comme EIG, un cas asymptomatique d'altération de la fonction ventriculaire gauche (groupe PTD) et un cas d'insuffisance cardiaque congestive (groupe PT).

La moyenne de la plus importante réduction de la FEVG par rapport à la valeur initiale était comprise entre 3,8% et 4,7% quel que soit le bras de traitement. Seules une patiente du groupe TD et 3 patientes du groupe PTD ont présenté une FEVG $< 50\%$ avec une réduction $\geq 10\%$ par rapport à la valeur à l'initiation du traitement. A la fin du traitement néoadjuvant, toutes ces patientes avaient une FEVG supérieure à 50%.

➤ Phase de traitement adjuvant

La proportion de patientes ayant rapporté un événement indésirable cardiaque était de 3,9% dans le groupe TD, 12,7% dans le bras PTD, 10,6% dans le groupe PT et de 12,5% dans le groupe PD, représentant un total de 38 patientes. L'EI le plus fréquemment rapporté était l'altération de la fonction ventriculaire gauche (11 patientes), dont l'événement a été résolu par la suite à l'exception d'un cas dans le groupe PD. Seuls deux cas asymptomatiques d'altération de la fonction ventriculaire gauche ont été rapportés comme EIG dans le groupe PTD et ont été résolus sans séquelle.

Seules une patiente du groupe TD, 6 patientes du groupe PTD et 5 du groupe PD ont présenté une FEVG $< 50\%$ avec une réduction $\geq 10\%$ par rapport à la valeur à l'initiation du traitement. L'altération de la fonction ventriculaire s'est ensuite résolue.

➤ Phase post-traitement

Seules 7 patientes ont rapporté un événement indésirable cardiaque (aucune dans le groupe TD, 3 dans le groupe PTD, 2 respectivement dans les groupes PT et PD). Il s'agissait d'une altération asymptomatique de la fonction ventriculaire gauche. Tous les cas ont été résolus, sauf 1 qui avait été rapporté à une date proche du cut-off final.

8.1.2 Etude TRYPHAENA³

Etude de phase II ouverte, randomisée, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance cardiaque de l'administration concomitante ou séquentielle de pertuzumab et de trastuzumab à une chimiothérapie (le docétaxel) avec ou sans anthracycline pour le traitement néoadjuvant de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, opérable ou inflammatoire, avec une tumeur de plus de 2 cm de diamètre et n'ayant pas reçu de traitement antérieur.

Cet objectif principal a été évalué lorsque toutes les patientes avaient reçu leur traitement néoadjuvant et subi leur chirurgie ou au moment de la sortie de l'étude, si celle-ci survenait avant la fin de cette période.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer pour chaque traitement néoadjuvant :

- le taux de réponse pathologique complète (pCR) au niveau du sein ;
- le profil de tolérance lors des phases de traitement néoadjuvant et adjuvant ;
- la survie globale (OS), le délai d'obtention de la réponse clinique, la survie sans maladie (DFS) et la survie sans progression (PFS) ;
- l'association possible entre la présence de biomarqueurs et l'efficacité du traitement ;
- le taux de conservation mammaire parmi les patientes ayant une tumeur T2 ou T3 et pour lesquelles une mastectomie était prévue avant l'inclusion.

Schéma de l'étude :

Lors de la phase néoadjuvante, les patientes étaient randomisées dans un des 3 groupes suivants et recevaient par voie IV :

- bras FEC+PT→PTD : 3 cycles de 3 semaines du protocole FEC (5-FU à la dose de 500 mg/m², épirubicine à la dose de 100 mg/m² et cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m²) associé à l'administration concomitante de pertuzumab et de trastuzumab, suivi de 3 cycles de 3 semaines de docétaxel (75 mg/m² au premier cycle, suivi de 100 mg/m² aux cycles suivants en cas de bonne tolérance) associé à l'administration concomitante de pertuzumab et de trastuzumab ;
- bras FEC→PTD : 3 cycles de 3 semaines du protocole FEC, suivi de 3 cycles de 3 semaines de docétaxel (75 mg/m² au premier cycle, suivi de 100 mg/m² aux cycles suivants en cas de bonne tolérance) associé à l'administration concomitante de pertuzumab et de trastuzumab ;
- bras PTDC : 6 cycles de 3 semaines du protocole TCH (trastuzumab, carboplatine à la dose d'AUC 6 et docétaxel à la dose de 75 mg/m²) associé à l'administration concomitante de pertuzumab.

Le pertuzumab était administré à la dose de charge de 840 mg pendant 60 minutes lors de la première cure, suivi d'une dose de 420 mg pendant 30 minutes au cours des cures suivantes.

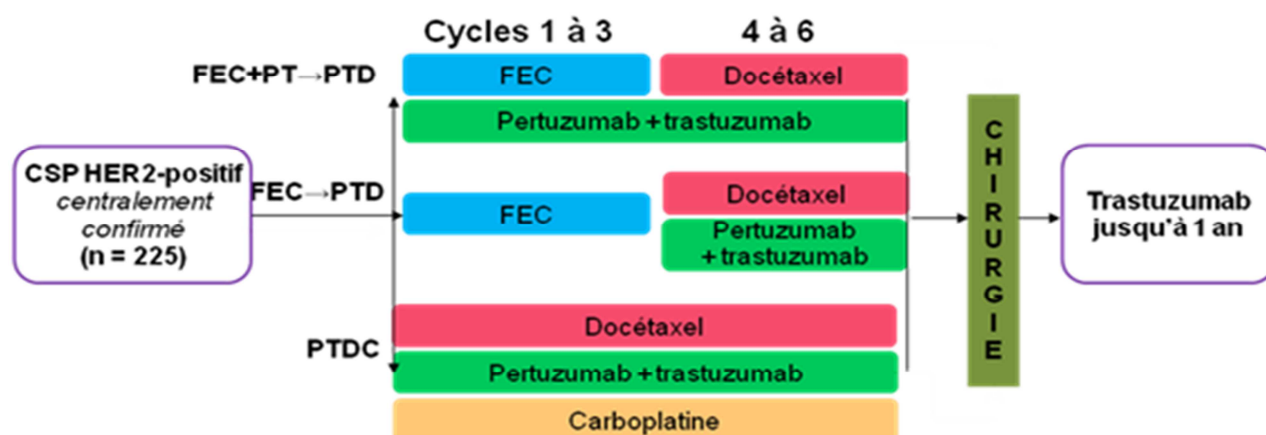
Le trastuzumab était administré à la dose de charge de 8 mg/kg pendant 90 minutes lors de la première cure, suivi d'une dose de 6 mg/kg pendant 30 minutes au cours des cures suivantes. Ce traitement était poursuivi jusqu'à 1 an. Des ajustements des doses étaient prévus aux protocoles ou dans le respect des pratiques locales selon l'émergence de toxicité.

³ Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab en combinaison avec standard néoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. 2013; 24 (9): 2278-84.

Au cours du premier jour de chaque cure, les traitements étaient administrés dans l'ordre suivant : trastuzumab, pertuzumab, FEC, docétaxel ou carboplatine. Dans le bras DPTC, le carboplatine était administré avant le docétaxel.

Lors de la phase adjuvante, pour les patientes nécessitant une chimiothérapie, le protocole recommandait l'administration du protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5-FU) pour les patientes des bras FEC-PT→DPT et FEC→DPT et du protocole FEC pour les patientes du bras DPTC. Le traitement post-chirurgical par radiothérapie et le traitement des patientes avec des récepteurs hormonaux étaient réalisés selon les pratiques locales.

Figure 2 : Schéma de l'étude TRYPHAENA



CSP = cancer du sein précoce

Les critères principaux de jugement étaient relatifs à la toxicité cardiaque en phase néoadjuvante et incluait :

- la fréquence des événements symptomatiques d'altération de la fonction ventriculaire gauche (grade 3, 4 ou 5),
- la fréquence d'une réduction cliniquement significative de la fonction ventriculaire gauche (réduction $\geq 10\%$ par rapport à la valeur à l'initiation du traitement et valeur $< 50\%$).

Les critères secondaires de jugement relatifs à la toxicité en phase de traitement néoadjuvant et adjuvant incluait :

- la fréquence des événements cardiaques symptomatiques et des événements d'altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatiques,
- l'évolution de la fonction ventriculaire gauche au cours de l'étude,
- la fréquence des événements indésirables et des événements indésirables graves (EIG), incluant les variations importantes des constantes biologiques.

Pour l'évaluation de la tolérance cardiaque, un électrocardiogramme était réalisé régulièrement avant le début du traitement (lors de la visite de sélection, à 28 jours et à 1 jour avant l'initiation du traitement) et pendant le traitement. La fonction cardiaque (FEVG) était évaluée par échocardiographie ou ventriculographie radio-isotopique (MUGA), 4 mois avant l'initiation du traitement puis entre les jours 15 et 21 des cycles 2, 4 et 6 pendant la phase de traitement néoadjuvant. Elle était ensuite réalisée après la chirurgie et jusqu'à 7 jours avant d'initier le 7^{ème} cycle puis entre les jours 15 et 21 des cycles 10, 12, 15 et 18 (uniquement pour les patients du bras FEC→PTD) et à la visite de fin de traitement avant d'entrée dans la phase de suivi. Si besoin, d'autres mesures pouvaient être réalisées au cours de l'étude. Les investigateurs devaient toujours utiliser la même méthode de mesure de la FEVG pour une même patiente au cours de l'étude clinique.

Critères d'inclusion et de non-inclusion :

Le protocole prévoyait l'inclusion de patientes âgées de 18 ans ou plus, atteintes d'un cancer du sein invasif précoce, localement avancé ou inflammatoire, histologiquement confirmé et unilatéral et avec :

- une tumeur primitive de diamètre > 2 cm, HER2 positive (surexpression testée par IHC 3+ ou sur-amplification déterminée par FISH [test FISH obligatoire en cas de résultat IHC 2+], confirmée par un laboratoire central),
- un score ECOG \leq 1,
- une FEVG \geq 55% mesurée par échographie ou MUGA.

Les patientes étaient exclues notamment si elles présentaient :

- des métastases ou une atteinte bilatérale,
- un antécédent de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie quelque soit le type de cancer,
- une autre tumeur, à l'exception des carcinomes *in-situ* du col de l'utérus ou des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau,
- une altération de la fonction hématopoïétique, hépatique et/ou rénale,
- une infection connue au VIH, VHB et/ou VHC,
- une maladie cardiaque (hypertension non contrôlée, angor instable, insuffisance cardiaque congestive, arythmie nécessitant un traitement (à l'exception de la fibrillation auriculaire et de la tachycardie paroxystique supraventriculaire) et/ou un antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédent l'inclusion ou une FEVG <55%.

Méthodologie :

Nombre de sujets nécessaire :

Un nombre de 75 patientes nécessaires par bras a été considéré comme suffisant pour répondre à l'objectif principal d'évaluation de la toxicité cardiaque.

Méthode de randomisation :

Les patientes qui remplissaient à la fois les critères d'inclusion et aucun des critères de non-inclusion ont été randomisées selon un ratio 1:1:1. Une stratification a été mise en place selon :

- le type de tumeur : opérable (T2-3, N0-1, M0), localement avancé (T2-3, N2 ou N3, M0 ; T4a-c, Nx, M0) et inflammatoire (T4d, Nx et M0),
- le statut vis à vis des récepteurs hormonaux : présence (ER+ et/ou PR+) ou absence (ER- et PR-).

Méthode statistique :

L'analyse des critères de jugement de tolérance était réalisée **de façon descriptive** selon les périodes de l'étude (phase de traitement néoadjuvant, phase de traitement adjuvant et phase post-traitement). Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour les principaux critères de tolérance cardiaque.

L'analyse des critères de jugement d'efficacité était réalisée de façon descriptive. Les taux de réponse et de conservation mammaires ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95%. La méthode de Kaplan-Meier a été appliquée pour tracer les courbes de survie.

Populations d'analyse :

Les analyses des critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur l'ensemble des patientes randomisées (population ITT), alors que celles des critères de jugement de tolérance sur l'ensemble des patientes randomisées et ayant reçu au moins une dose de traitement (population de tolérance).

Dates des analyses :

Compte tenu d'une part des différentes phases de traitement (néoadjuvant, adjuvant et suivi post-traitement) et d'autre part du recul nécessaire pour évaluer certains critères de survie, plusieurs gels de base ont été opérés :

- le 1^{er} au 21 juin 2011 où l'analyse des données d'efficacité et de tolérance relatives à la période de traitement néoadjuvant a été réalisée ;

- le 2ème au 9 mars 2012 où l'analyse des données de tolérance relatives à la période de traitement adjuvant a été réalisée ;
- le 3ème au 22 juillet 2013 où l'analyse des données de tolérance relatives à la période post-traitement a été réalisée.

Résultats :

Parmi les 300 patientes sélectionnées, 225 ont été randomisées entre les 3 groupes de traitement de l'étude, représentant ainsi la population ITT :

- 73 patientes dans le groupe FEC+PT→PTD,
- 75 dans le groupe FEC→PTD,
- 77 dans le groupe PTDC.

Les caractéristiques sociodémographiques des patientes incluses étaient bien équilibrées entre les trois groupes. L'âge médian des patientes était de 49-50 ans et présentaient majoritairement un score ECOG de 0 (de 88,0 à 91,5%). Sur l'ensemble des patientes, 6% étaient atteintes d'un cancer du sein inflammatoire, 25% d'un cancer du sein localement avancé et 69% d'un cancer du sein opérable. La tumeur présentait une taille médiane comprise entre 4 et 5 cm selon les groupes et environ la moitié des patientes présentaient des récepteurs hormonaux négatifs.

► Tolérance cardiaque

A/ phase de traitement néoadjuvant (objectif principal de l'étude)

Au total, 11 patientes (4 dans les groupes FEC+PT→PTD et FEC→PTD et 3 dans le groupe PTDC) ont présenté une FEVG < 50% avec une réduction ≥ 10% par rapport à la valeur à l'initiation du traitement au cours de la première phase de l'étude. Seules 2 patientes du groupe FEC→PTD ont présenté un événement symptomatique d'altération de la fonction ventriculaire gauche (dyspnée à l'effort), qui a conduit à l'arrêt du traitement. Pour une patiente, l'événement est survenu avant l'administration du pertuzumab et s'est résolu avec un traitement adapté. Pour l'autre patiente, qui avait un antécédent d'ischémie myocardique, l'événement est survenu suite à la 4ème cure de traitement. Ce dernier traitement a été reporté puis interrompu et l'événement s'est résolu.

La réduction moyenne de la FEVG par rapport à la valeur initiale était inférieure à 10% en lecture centralisée dans les 3 groupes. L'évolution de la FEVG a été similaire avec une réduction maximale observée au cours du cycle 6.

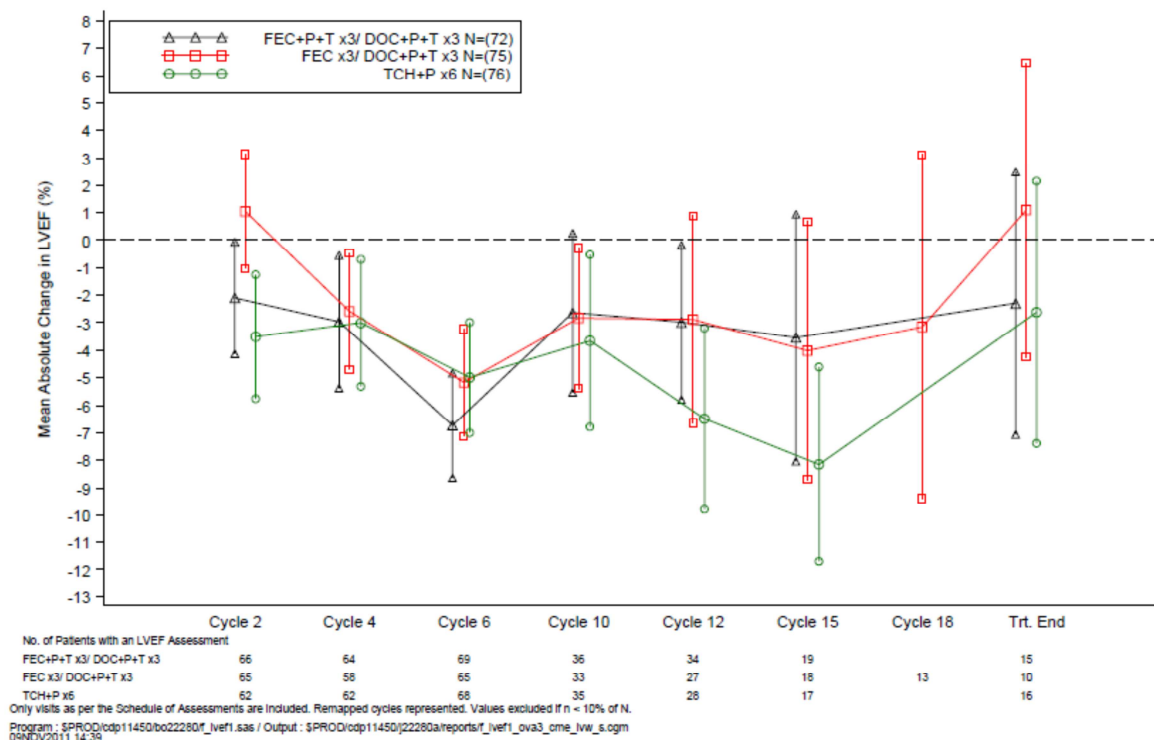
Enfin, 3 EIG potentiellement reliés à une insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés, incluant les 2 événements cardiaques symptomatiques mentionnés plus haut. Une troisième patiente a également eu une altération de la fonction ventriculaire gauche asymptomatique (grade 2) dans le bras FEC+PT→PTD.

B/ Phase de traitement adjuvant

Un total de 15 patientes (4 dans le groupe FEC+PT→PTD, 8 dans le groupe FEC→PTD et 3 dans le groupe PTDC) ont présenté une FEVG < 50% avec une réduction ≥10% par rapport à la valeur à l'initiation du traitement, dont 6 qui avaient déjà eues ces variations au cours de la phase de traitement néoadjuvant avec une récupération ≥ 50%. Seule 1 patiente du groupe PTDC a présenté un événement symptomatique d'altération de la fonction ventriculaire gauche (grade 3), qui a conduit à l'arrêt temporaire du traitement par trastuzumab. A la date du second cut-off du 4 juillet 2012, toutes ces patientes présentaient une FEVG ≥ 50%.

La réduction moyenne de la FEVG par rapport à la valeur initiale s'est réduite après le traitement néoadjuvant et s'est stabilisée (Figure 3), avec un profil semblable dans les 3 groupes.

Figure 3 : Variation au cours du temps de la réduction moyenne de la FEVG par rapport à la valeur initiale – lecture centralisée



► Tolérance générale lors de la phase de traitement néoadjuvant

Événements indésirables tous grades confondus (EI)

Globalement, la nature et la fréquence des événements indésirables ont été similaires dans les trois groupes. La diarrhée a été l’EI le plus fréquemment rapporté (entre 61 et 72%).

Parmi les EI les plus fréquents, certains ont été plus souvent rapportés dans le groupe PTDC que dans les bras FEC+PT→PTD ou FEC→PTD (différence de plus de 10% dans au moins un des 2 autres groupes) :

- une diarrhée (72% vs 61%),
- une anémie (37% vs 19% ou 8%),
- une dysgueusie (21% vs 11% ou 13%),
- une insomnie (21% vs 11% ou 13%),
- une thrombocytopénie (30,3% vs 6,9% ou 1,3%).

Certains événements indésirables ont été moins fréquemment rapportés dans le groupe FEC→PTD par rapport aux groupes FEC+PT→PTD ou PTDC (différence de plus de 10% dans au moins un des 2 autres groupes) notamment :

- une dyspepsie (8% vs 25% ou 22%),
- une perte d’appétit (11% vs 21%),
- un rash (11% vs 19% ou 21%).

Au total, on note que les données de tolérance à l’utilisation concomitante de PERJETA avec l’épirubicine dans le cadre d’un traitement par le protocole FEC sont limitées (73 patientes incluses) et aucune donnée de tolérance n’est disponible concernant l’utilisation de PERJETA avec la doxorubicine. Sur la base des mécanismes d’actions pharmacologiques du pertuzumab et des anthracyclines, un risque augmenté de toxicité cardiaque pourrait être attendu de l’utilisation concomitante de ces agents, comparé à l’utilisation séquentielle, bien que non observé dans cette étude. Toutefois, cette étude a inclus uniquement des sujets naïfs de chimiothérapie et ne recevant pas de chimiothérapie additionnelle après la chirurgie (en adjuvant) et ayant reçu une dose cumulée d’épirubicine faible, c’est-à-dire jusqu’à 300 mg/m².

Compte tenu de la méthodologie de l'étude (descriptive), les données d'efficacité sont citées à titre d'information :

- taux de réponse anatomopathologique complète (pCR) :

Le taux de réponse anatomopathologique complète au niveau du sein a été de 61,6% dans le groupe FEC+PT→PTD, 57,3% dans le groupe FEC→PTD et 66,2% dans le groupe PTDC.

Les taux de réponse pathologique complète au niveau du sein et des ganglions ont été de 56,2% dans le groupe FEC+PT→PTD, 54,7% dans le groupe FEC→PTD et 63,6% dans le groupe PTDC.

- taux de conservation mammaire :

Parmi les patientes qui avaient une tumeur T2 ou T3 à l'inclusion et pour lesquelles une mastectomie était planifiée, une chirurgie de conservation mammaire a pu être réalisée chez 10 des 61 patientes du groupe FEC+PT→PTD, 6 des 75 patientes du groupe FEC→PTD et 10 des 77 patientes du groupe PTDC.

08.2 Résumé & discussion

Les données d'efficacité de l'ajout du pertuzumab (PERJETA) au traitement néoadjuvant par docétaxel et trastuzumab sont issues principalement d'une étude (NEOSPHERE) de phase II ouverte, randomisée, ayant comparé 4 protocoles de traitement néoadjuvant dont trois associaient pertuzumab à la chimiothérapie (pertuzumab plus docétaxel) ou au trastuzumab (pertuzumab plus trastuzumab) ou à ces deux traitements à la fois (pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel). Le 4^{ème} groupe, TD (trastuzumab et docétaxel), étant considéré comme bras de référence.

Cette étude a inclus 417 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif précoce, localement avancé ou inflammatoire (T2-4d ; tumeurs primaires > 2 cm de diamètre) et n'ayant pas reçu de traitement antérieur. L'âge médian était de 49 - 50 ans et tous les patients étaient de sexe féminin. Sur l'ensemble des patientes, 7% avaient un cancer du sein inflammatoire, 32% un cancer du sein localement avancé et 61% un cancer du sein opérable. Environ la moitié des patients dans chaque groupe de traitement avaient des récepteurs hormonaux positifs (définis comme ER positifs et/ou PgR positifs).

Le taux de réponse anatomopathologique complète [pCR] au niveau du sein (critère de jugement principal) a été de 45,8% dans le groupe PTD (pertuzumab, trastuzumab et docétaxel) versus 29,0% dans le groupe TD (trastuzumab et docétaxel) considéré comme bras de référence soit une différence absolue de 16,8 points ($p=0,0141$).

Le taux de réponse clinique au niveau du sein a été de 79,8% dans le groupe TD et de 88,1% dans le groupe PTD.

Pour le critère principal, trois comparaisons non hiérarchisées ont été effectuées. Le seuil choisi pour le risque alpha global a donc été de 0,2 en situation bilatérale (correspondant à 0,1 en situation unilatérale). En conséquence, et comme cela est explicité dans le chapitre « statistiques » du rapport d'étude, il ne peut s'agir en aucun cas d'un essai de confirmation, et l'objectif principal était seulement d'évaluer les quantités d'effets des stratégies thérapeutiques afin de mieux préparer de futurs essais de phase 3. Ainsi, les résultats de ce seul essai ne sont pas susceptibles de modifier en aucune façon les stratégies thérapeutiques de référence dans la pathologie considérée.

Aucune différence n'a été observée entre le groupe PTD (pertuzumab, trastuzumab et docétaxel) et le groupe TD (trastuzumab et docétaxel) sur :

- la survie sans progression (HR 0,69, IC 95% [0,34 - 1,40]),
- la survie sans maladie (HR 0,60, IC 95% [0,28 - 1,27]).

Dans cette étude, l'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 62,6% dans le groupe PTD, de 72,9% dans le groupe TD et de 70,2% dans le groupe PD. Ces événements ont été principalement des neutropénies et l'incidence de la neutropénie fébrile a été notée avec une proportion similaire dans les trois groupes (de 7,4% à 8,4%).

Une étude (TRYPHAENA) de phase II ayant pour objectif principal l'évaluation de la tolérance cardiaque de l'administration concomitante ou séquentielle de pertuzumab et de trastuzumab à

une chimiothérapie (le docétaxel) avec ou sans anthracycline dans le traitement néoadjuvant chez 225 patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif a été réalisée.

Les patientes ont été randomisées entre les 3 groupes de traitement suivants :

- 73 patientes dans le groupe FEC+PT→PTD (schéma concomitant),
- 75 dans le groupe FEC→PTD (schéma séquentiel),
- 77 dans le groupe PTDC (groupe sans anthracycline).

Lors de la phase du traitement néoadjuvant, 11 patientes (4 dans les groupes FEC+PT→PTD et FEC→PTD et 3 dans le groupe PTDC) ont présenté une FEVG < 50% avec une réduction ≥ 10% par rapport à la valeur à l'initiation du traitement au cours de la première phase de l'étude. Seules 2 patientes du groupe FEC→PTD ont présenté un événement symptomatique d'altération de la fonction ventriculaire gauche (dyspnée à l'effort), qui a conduit à l'arrêt du traitement.

On note que les données de tolérance à l'utilisation concomitante de PERJETA avec l'épirubicine dans le cadre d'un traitement par le protocole FEC sont limitées (73 patientes incluses) et aucune donnée de tolérance n'est disponible concernant l'utilisation de PERJETA avec la doxorubicine. Sur la base des mécanismes d'actions pharmacologiques du pertuzumab et des anthracyclines, un risque augmenté de toxicité cardiaque pourrait être attendu de l'utilisation concomitante de ces agents, comparé à l'utilisation séquentielle, bien que non observé dans l'étude TRYPHAENA. Toutefois, cette étude a inclus uniquement des sujets naïfs de chimiothérapie et ne recevant pas de chimiothérapie additionnelle après la chirurgie (en adjuvant) et ayant reçu une dose cumulée d'épirubicine faible, c'est-à-dire jusqu'à 300 mg/m².

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, le niveau de preuve des résultats observés est insuffisant, et d'autres essais sont nécessaires pour évaluer la quantité d'effet du pertuzumab (PERJETA) et sa place dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein.

08.3 Programme d'études

PERJETA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen dont la dernière version (version 3.3) analyse les données jusqu'à avril 2014. Ce PGR européen a été validé par l'ANSM en l'état.

Le profil de tolérance décrit dans ce PGR mentionne les informations suivantes :

↳ Risques importants identifiés :

- exacerbation des neutropénies chimio-induites (docétaxel)
- réaction à la perfusion / réaction d'hypersensibilité / anaphylaxie
- insuffisance cardiaque congestive
- diarrhée de grade ≥ 3
- mucite
- pneumopathie interstitielle

↳ Risque important potentiel :

- oligohydramnios

↳ Informations manquantes importantes :

- utilisation chez les patientes âgées de 75 ans et plus
- utilisation chez les femmes enceintes
- utilisation chez les femmes allaitant
- effet sur la fertilité
- utilisation chez les patients masculins
- utilisation chez les patientes avec une insuffisance cardiaque
- utilisation chez les patientes avec une insuffisance hépatique
- utilisation chez les patientes avec une insuffisance rénale
- perte d'efficacité liée à l'immunogénicité.

Le plan de pharmacovigilance comprend, outre la pharmacovigilance de routine (collection, documentation, analyse, déclaration des effets indésirables, détection de signal), des mesures additionnelles de pharmacovigilance ciblant :

- l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) par le suivi des événements cardiaques dans les études cliniques en cours et l'analyse de l'incidence, de la survenue à long terme et des facteurs de risque de cet effet indésirable ;
- et l'oligohydramnios / utilisation chez la femme enceinte par la mise en place d'un registre américain de suivi des cas de grossesses (MotHER) ainsi que d'un suivi renforcé des cas d'exposition pendant la grossesse (suivi de la grossesse et des nouveaux-nés à 3 mois, 6 mois et 12 mois).

Le plan de minimisation du risque ne comprend que des mesures de routine, à savoir l'information des professionnels de santé par la mise à disposition et l'actualisation du RCP ainsi que celle des patients par la mise à disposition et l'actualisation de la Notice Patient. Il n'existe pas de mesure additionnelle de minimisation à ce jour.

Etudes en cours ou à venir

Au total, 5 études cliniques évaluant PERJETA sont actuellement en cours :

- dans le cancer du sein HER2 positif en situation néoadjuvante :
Etude clinique BERENICE (étude WO29217) de phase II multicentrique, ouverte comparant la tolérance (critère principal) et l'efficacité de deux protocoles de chimiothérapie néoadjuvants contenant une anthracycline et associant le trastuzumab et le pertuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif nouvellement diagnostiqué, précoce, localement avancé ou inflammatoire. Le protocole prévoit l'inclusion de 401 patientes dans le monde, dont 75 patientes françaises réparties dans 9 centres français. Les résultats de cette étude relatifs à la période de traitement néoadjuvant sont attendus en 2017 ;
- dans le cancer du sein HER2 positif en situation adjuvante :
Etude APHINITY (étude BO25126) de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité (critère principal) et la tolérance de plusieurs protocoles adjuvants associant le trastuzumab à une chimiothérapie avec ou sans pertuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif opérable. Un suivi des patientes de 10 ans est prévu au protocole. Au total, 4 805 patientes ont été recrutées dans le monde, parmi lesquelles 545 patientes françaises réparties dans 40 centres français. Les premiers résultats de cette étude sont attendus en 2016 ;
- dans le cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique :
 - Etude PERUSE (étude M028047) de phase IIIb multicentrique, ouverte, à simple bras évaluant la tolérance (critère principal) et l'efficacité d'un protocole associant le pertuzumab au trastuzumab et à un taxane, en 1ère ligne de traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé ou métastatique et non préalablement traité par chimiothérapie ou hormonothérapie pour leur maladie métastatique. Le protocole prévoit l'inclusion de 1438 patientes dans le monde, dont 185 patientes françaises réparties dans 28 centres français. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2016 ;
 - Etude PHEREXA (étude MO22324) de phase II randomisée comparant l'association du trastuzumab à la capécitabine avec ou sans pertuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif ayant progressé après une première ligne de traitement contenant du trastuzumab en situation métastatique. Au total, 452 patientes ont été recrutées dans le monde, parmi lesquelles 32 patientes françaises réparties dans 11 centres français. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2015 ;
- dans l'adénocarcinome métastatique de l'estomac et/ou de la jonction œsogastrique avec surexpression tumorale de HER2 :
Etude clinique JACOB (étude BO25114) de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité (critère principal) et la tolérance d'un protocole associant le trastuzumab et une chimiothérapie avec ou sans pertuzumab, en 1ère ligne de traitement de patients atteints d'un adénocarcinome métastatique de l'estomac et/ou de la jonction œsogastrique HER2 positif. Le protocole prévoit l'inclusion de 735 patients. Les résultats de cette étude sont attendus pour 2017.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer du sein à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique : l'utilisation du trastuzumab et de la chimiothérapie.
- ▶ PERJETA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein en situation néoadjuvante (cf. chapitre Résumé & discussion).

- ▶ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique du cancer du sein est majeur. Celui concernant la sous-population susceptible d'être traitée par PERJETA pour un cancer du sein précoce HER2 positif est modéré.

L'amélioration de la prise en charge du cancer du sein est un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le cadre des priorités du Plan Cancer.

Au vu des données cliniques disponibles fondées principalement sur une étude de preuve de concept (étude NEOSPHERE), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

Ainsi, la spécialité PERJETA ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PERJETA dans cette indication.

Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot de phase II présentant des insuffisances méthodologiques statistiques majeures (Cf. chapitre Résumé & discussion), la commission de la Transparence considère que le niveau de preuve des résultats observés est insuffisant pour évaluer la quantité d'effet de PERJETA et sa place dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein.

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence ».

ANNEXE 1 :

Stadification de l'union internationale contre le cancer (UICC) – Cancer du sein

Stade 0	Tis	N0	M0	<p>Cancer in situ – Cancer confiné aux canaux, aux lobules ou au mamelon, qui ne s'est pas propagé au tissu mammaire voisin.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade I	T1	N0	M0	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIA	T0	N1	M0	<p>Absence de tumeur dans le sein</p> <p>Le cancer est présent dans 1 à 3 ganglions axillaires.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T1	N1	M0	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T2	N0	M0	<p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIB	T2	N1	M0	<p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 1 à 3 ganglions axillaires, dans les ganglions mammaires internes ou bien dans les deux.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T3	N0	M0	<p>La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIIA	T0	N2	M0	<p>Absence de tumeur dans le sein</p> <p>Le cancer est présent dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T1	N2	M0	<p>La tumeur mesure 2 cm ou moins de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T2	N2	M0	<p>La tumeur mesure plus de 2 cm mais pas plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 4 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>

	T3	N1, N2	M0	<p>La tumeur mesure plus de 5 cm de diamètre.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires ou dans les ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0	<p>La tumeur s'est propagée à la paroi thoracique ou à la peau.</p> <p>L'un des énoncés suivants s'applique :</p> <p>Le cancer ne s'est propagé dans aucun ganglion lymphatique.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans 1 à 9 ganglions axillaires.</p> <p>Le cancer peut ou non s'être propagé dans les ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
Stade IIIC	tout T	N3	M0	<p>La tumeur est de n'importe quelle taille.</p> <p>L'un des énoncés suivants s'applique :</p> <p>Le cancer s'est propagé dans au moins 10 ganglions axillaires.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans au moins 1 ganglion infra-claviculaire ou sus-claviculaire.</p> <p>Le cancer s'est propagé dans plus de 3 ganglions axillaires et aux ganglions mammaires internes.</p> <p>Le cancer ne s'est pas propagé vers des emplacements éloignés.</p>
	T4d			<p>Le cancer inflammatoire du sein est de stade III (IIIB ou IIIC), sauf s'il s'est propagé vers des emplacements éloignés ou dans des ganglions lymphatiques situés loin du sein, auquel cas il est de stade IV.</p>
Stade IV	tout T	tout N	M1	<p>Tumeur de n'importe quelle taille.</p> <p>N'importe quel degré d'atteinte ganglionnaire.</p> <p>Le cancer s'est propagé vers des emplacements éloignés comme les os, le foie, les poumons, le cerveau ou des ganglions lymphatiques situés loin du sein.</p>

Nota : Un cancer du sein de stade III peut aussi être appelé cancer du sein localement avancé.