

Indications AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf

- 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, **en association au trastuzumab et au docétaxel**

AMM	■ 04/03/2013
Avis de la transparence	■ <u>24/07/2013</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>05/12/2013</u>
Liste en sus	■ <u>05/12/2013</u>

SMR important : Traitement de 1^{ère} intention // **ASMR modérée (III)**, au regard du traitement conventionnel et compte tenu d'un bénéfice démontré sur la survie sans progression, **Nouvelle modalité de prise en charge du cancer du sein métastatique HER2+ en L1**. La population cible, estimée par la HAS, est de **2 000 patientes**.

Pertinence scientifique :

► [Recommandations ESMO/ Diagnostic et traitement du cancer du sein métastatique \(10/2021\)](#).

► **Etude CLEOPATRA** (Swain, Kim, et al. 2013) (Swain, Ewer, et al. 2013) : phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 808 patientes atteintes d'un K sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+. Critère d'évaluation principal = **survie sans progression (PFS)**.

- **Critères d'évaluation secondaires** = survie globale, survie sans progression évaluée par l'investigateur, taux de réponse objective (ORR), durée de la réponse et temps jusqu'à progression des symptômes évalué par le questionnaire de Qualité de Vie FACT-B.

Amélioration statistiquement significative de la PFS démontrée dans le groupe traité comparé au groupe placebo : médianes de 18,5 mois vs. 12,4 mois (HR=0,62 ; IC_{95%} (0,51, 0,75).

Analyse de la survie globale réalisée à la fin de l'étude lorsque 515 patients sont décédés (n=280 ans le groupe placebo et n=235 dans le groupe Perjeta®). **Bénéfice de survie globale statistiquement significatif** en faveur du groupe traité avec Perjeta® maintenu au cours du temps après un suivi médian de 99 mois (HR=0,69 ; p<0,0001). **Temps médian** jusqu'au décès = 40,8 mois dans le groupe placebo et 57,1 mois dans le groupe Perjeta®. La survie estimée à 8 ans était de 37% dans le groupe Perjeta® et de 23% dans le groupe placebo.

- Traitement **néoadjuvant** du cancer du sein HER+ localement avancé, inflammatoire ou à un **stade précoce à risque élevé de récurrence, en association** au trastuzumab et à une chimiothérapie, chez l'adulte

Date AMM	■ 28/07/2015
Avis de la transparence	■ <u>06/07/2016</u>
Agrément aux collectivités	■ Non
Liste en sus	■ Non

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot de phase II présentant **des insuffisances méthodologiques statistiques majeures**, la CT 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 → **avis défavorable à l'inscription** sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

Pertinence scientifique :

► **NeoSphere (WO20697/(Gianni et al. 2012))** : Etude multicentrique de phase II comparative randomisée **en situation néoadjuvante** avec Perjeta® (n=417) en cas de cancer du sein précoce HER2 positif nouvellement diagnostiqué, localement avancé, inflammatoire et sans traitement précédent avec le

trastuzumab. Cette étude a montré que l'ajout de Perjeta® à la chimiothérapie + trastuzumab en néoadjuvant augmentait le taux de réponse pathologique complète (pCR) à 45,8% contre 29,0% avec le docétaxel + trastuzumab.

► **Etude Tryphanea (BO22280/ (Schneeweiss et al. 2013))**: Phase II, multicentrique randomisée ayant évalué le Perjeta® en traitement néoadjuvant avec ou sans anthracyclines. Trois bras* : FEC+PT→PTD (n=73) ; FEC→PTD (n=75) ; PTDC (n=77).

Critère d'évaluation principal = tolérance cardiaque pendant la période de traitement néoadjuvant de l'étude. 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.

* FEC+PT→PTD : 3 cycles de 3 semaines du protocole FEC (5-FU, épirubicine et cyclophosphamide) associé à l'administration concomitante de pertuzumab et de trastuzumab, suivi de 3 cycles de 3 semaines de docétaxel+pertuzumab+trastuzumab.

FEC→PTD : 3 cycles de 3 semaines du protocole FEC, suivi de 3 cycles de 3 semaines de docétaxel + pertuzumab +trastuzumab.

PTDC : 6 cycles de 3 semaines du protocole TCH (trastuzumab, carboplatine, docétaxel) associé à l'administration concomitante de pertuzumab.

► **Etude Berenice (WO29217)** : Phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique, internationale, évaluant la tolérance cardiaque (critère principal) pendant la phase néoadjuvante d'un traitement par pertuzumab + chimiothérapies chez 401 patients atteints d'un cancer du sein HER2+, localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce (groupe A : doxorubicine et cyclophosphamide toutes les 2 semaines suivi de pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel ; groupe B : FEC suivi de pertuzumab + trastuzumab + docetaxel). Durant la phase néoadjuvante, l'incidence de dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique de classe III/IV a été de 1,5% dans le groupe A et 0 % dans le groupe B. L'incidence de dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique était de 7,0 % dans le groupe A et 3,5 % dans le groupe B.

● Traitement **adjuvant** de patients adultes atteints d'un **cancer du sein précoce HER2+** avec un **risque élevé de récurrence**, en association au **trastuzumab** et à une **chimiothérapie**

Date AMM	■ 31/05/2018
Avis de la transparence	■ <u>05/06/2019</u>
Agrément aux collectivités	■ Non
Liste en sus	■ Non

SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale compte tenu :

- d'une démonstration d'un gain minime en termes de survie sans maladie invasive (critère de jugement principal) de l'ajout du pertuzumab à la chimiothérapie et au trastuzumab par rapport à ce même traitement administré seul (94,1% vs 93,2), non cliniquement pertinente ;
- d'une majoration de la toxicité (EI de grades ≥3 : 64,2% versus 57,3%), notamment de diarrhée (4,6% versus 2,1%) ;
- des incertitudes sur la toxicité cardiaque, qui peut apparaître de nombreuses années après l'exposition (risque important identifié dans le PGR) dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Pertinence scientifique:

► Etude APHINITY (von Minckwitz et al. 2017) : phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant le pertuzumab (n=2400) vs placebo (n=2404) tous deux en association au trastuzumab + chimiothérapie chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ dont la tumeur primaire a été réséquée. Le taux de survie sans maladie invasive (critère principal) a été de 92,9% dans le groupe pertuzumab vs 91,3% dans le groupe placebo (p=0,045). Le taux de survie globale (critère secondaire) a été respectivement de 3,3% vs 3,7%. Au moment de l'analyse primaire, les bénéfices du pertuzumab étaient plus manifestes dans les sous-groupes de patients avec un risque élevé de récurrence (atteinte ganglionnaire ou RH-). L'incidence des diarrhées de grade ≥ 3 était plus élevée dans le bras pertuzumab (9,8% vs 3,7%).

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2023

Version : 12

Création : 12/2013
Révision : 01/2023

Références :

- Gianni, Luca, Tadeusz Pienkowski, Young-Hyuck Im, Laslo Roman, Ling-Ming Tseng, Mei-Ching Liu, Ana Lluch, et al. 2012. "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." *The Lancet. Oncology* 13 (1): 25–32. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
- Minckwitz, Gunter von, Marion Procter, Evandro de Azambuja, Dimitrios Zardavas, Mark Benyunes, Giuseppe Viale, Thomas Suter, et al. 2017. "Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer." *The New England Journal of Medicine* 377 (2): 122–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
- Schneeweiss, A., S. Chia, T. Hickish, V. Harvey, A. Eniu, R. Hegg, C. Tausch, et al. 2013. "Pertuzumab plus Trastuzumab in Combination with Standard Neoadjuvant Anthracycline-Containing and Anthracycline-Free Chemotherapy Regimens in Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer: A Randomized Phase II Cardiac Safety Study (TRYPHAENA)." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 24 (9): 2278–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
- Swain, Sandra M., Michael S. Ewer, Javier Cortés, Dino Amadori, David Miles, Adam Knott, Emma Clark, Mark C. Benyunes, Graham Ross, and José Baselga. 2013. "Cardiac Tolerability of Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer in CLEOPATRA: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study." *The Oncologist* 18 (3): 257–64. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0448>.
- Swain, Sandra M., Sung-Bae Kim, Javier Cortés, Jungsil Ro, Vladimir Semiglazov, Mario Campono, Eva Ciruelos, et al. 2013. "Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (CLEOPATRA Study): Overall Survival Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study." *The Lancet. Oncology* 14 (6): 461–71. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70130-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70130-X).