

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
5 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 17 avril 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 15 mai 2019
a fait l'objet d'une audition le 5 juin 2019.****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	« Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication.
ASMR	Sans objet.
ISP	PERJETA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>PERJETA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence, en adjuvant compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 : différence absolue de moins d'1 point (94,06% versus 93,24%), non cliniquement pertinente. - d'une majoration de la toxicité (EI de grades ≥ 3 : 64,2% versus 57,3%), notamment une diarrhée (4,6% versus 1,2%), - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 4 mars 2013 Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">- extension d'indication (sein néoadjuvant) : 28 juillet 2015- extension d'indication actuelle (sein adjuvant) : 4 juin 2018
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	2018 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 traitement adjuvant de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif avec un risque élevé de récurrence.

Selon le RCP, l'action synergique de l'activité antitumorale de l'association du pertuzumab et du trastuzumab a été montrée dans des modèles de xénotransgreffe surexprimant HER2.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer du sein précoce

Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans :

- **le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence (voir rubrique 5.1 RCP).**
- 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)

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 résectable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Les patients traités avec Perjeta doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée.

Afin d'assurer des résultats précis et reproductibles, le test HER2 doit être réalisé dans un laboratoire spécialisé, qui peut garantir la validation des méthodes de test. Pour des instructions complètes sur la réalisation du test et son interprétation, se référer aux notices d'information des méthodes de test HER2 validées.

La dose de charge initiale recommandée du pertuzumab 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. Une période d'observation de 30 - 60 minutes est recommandée après la fin de chaque perfusion. Les perfusions suivantes de trastuzumab ou d'une chimiothérapie ne peuvent être réalisées qu'après la fin de la période d'observation (voir rubrique 4.4 du RCP).

Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés de façon séquentielle et ne doivent pas être mélangés dans la même poche pour perfusion. Perjeta et le trastuzumab peuvent être administrés dans n'importe quel ordre. Lorsque le trastuzumab est administré en association à Perjeta, la recommandation est de suivre un schéma posologique toutes les trois semaines pour le trastuzumab administré :

- soit en perfusion intraveineuse avec une dose de charge initiale de trastuzumab de 8 mg/kg de poids corporel, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 6 mg/kg de poids corporel
- ou en injection sous-cutanée à dose fixe (600 mg) de trastuzumab toutes les trois semaines, quel que soit le poids corporel du patient.

Chez les patients recevant un taxane, Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés avant le taxane.

Lorsqu'il est administré en association à Perjeta, le docétaxel peut être initié à la dose de 75 mg/m² et cette dose peut être augmentée à 100 mg/m², selon le schéma thérapeutique choisi et la tolérance de la dose initiale. Sinon, le docétaxel peut être administré à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines depuis l'initiation, selon le schéma thérapeutique choisi. Si un traitement à base de carboplatine est utilisé, la dose recommandée du docétaxel est de 75 mg/m² tout au long du traitement (pas d'augmentation de la dose). Lorsqu'il est administré en association à Perjeta en situation adjuvante, la dose recommandée du paclitaxel est de 80 mg/m² une fois par semaine pendant 12 cycles hebdomadaires.

Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracycline, Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés après l'administration de la totalité du traitement à base d'anthracycline (voir rubrique 4.4 du RCP).

En situation adjuvante, Perjeta doit être administré en association au trastuzumab pendant une période totale d'un an (jusqu'à 18 cycles ou jusqu'à rechute de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, en fonction de l'événement se produisant en premier) dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein précoce et quel que soit le moment de la chirurgie. Le traitement doit inclure une chimiothérapie standard à base d'un taxane et/ou d'anthracycline. L'administration de Perjeta et du trastuzumab doit débuter au Jour 1 du premier cycle de traitement à base de taxane et elle doit être poursuivie même en cas d'arrêt de la chimiothérapie. »

05 BESOIN MEDICAL

L'amplification du récepteur HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) présente dans 12,2% des tumeurs mammaires en France, est associée à une agressivité accrue de la tumeur, à des taux de récurrence plus élevés et à une augmentation de la mortalité. 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.

Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'antracycline suivi d'une chimiothérapie à base de taxane associée, depuis 2005, au trastuzumab (avis de réévaluation de la CT du 25/05/2016, SMR important/ASMR II). D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, mais sont systématiquement associés à du trastuzumab de façon concomitante ou séquentielle.

A la fin du dernier cycle de chimiothérapie, le traitement par trastuzumab doit être maintenu en monothérapie d'entretien pendant 1 an.

Un traitement post-opératoire par radiothérapie est également préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice. Enfin, si la tumeur exprime également des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie doit être également instaurée : par tamoxifène plus ou moins agonistes de la GnRh chez les patientes non ménopausées et de préférence par inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées.

Malgré ces traitements, des rechutes sont encore possibles surtout en cas de tumeurs étendues, de ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom de spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
HERCEPTIN (trastuzumab) et biosimilaires Roche	Oui	HERCEPTIN est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : <ul style="list-style-type: none">- après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) ;- après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ;- en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.	25 mai 2016 (Réévaluation du SMR/ASMR)	Important	ASMR II dans la stratégie de prise en charge du traitement du cancer du sein HER2+ réséqué.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent à l'association du pertuzumab (PERJETA) au trastuzumab/chimiothérapie est l'association trastuzumab/chimiothérapie seule.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge dans l'indication concernée	
	Oui (préciser date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Union européenne	En cours	-

PERJETA dispose d'une AMM aux Etats Unis depuis le 20/12/2017 dans une indication similaire à celle en Europe (PERJETA en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement adjuvant de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif avec un risque élevé de récurrence).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les données de l'étude pivot de phase III APHINITY comparative versus le traitement standard actuel (trastuzumab en association à une chimiothérapie), chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ résecable, à haut risque de rechute avec atteintes ganglionnaires (N+) ou non (N- mais avec des tumeurs >1cm), analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude APHINITY (BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G)

Référence	Etude APHINITY (BIG 4-11 / BO25126 / TOC4939G) ¹
Type de l'étude	Étude de phase III multicentrique randomisée, réalisée en double-aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'association pertuzumab, chimiothérapie et trastuzumab versus l'association placebo, chimiothérapie et trastuzumab en traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du sein primitif HER2+ résecable.
Date et durée de l'étude	- Randomisation du premier patient : 08 novembre 2011 - Dernier patient inclus : 31 août 2013 - Cut-off : 19 décembre 2016
Cadre et lieu de l'étude	Les patients ont été recrutés dans 549 centres à travers les 43 pays suivants : Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Bulgarie, Canada, Chili, Colombie, Croatie, République Tchèque, Danemark, Salvador, France, Allemagne, Guatemala, Hong Kong, Hongrie, Irlande, Israël, Italie, Japon, Mexique, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Panama, Pérou, Philippines, Pologne, Roumanie, Russie, Slovénie, Afrique du Sud, Corée du Sud, Espagne, Suède, Suisse, Taiwan, Thaïlande, Ukraine, Grande-Bretagne, États-Unis. L'étude a eu lieu majoritairement en Europe. Au total, 544/4805 patients recrutés à travers 41 centres français ont participé à l'étude.
Objectif de l'étude	L'objectif principal de cette étude de supériorité était de comparer la survie sans maladie invasive (IDFS) (à l'exclusion des seconds cancers primitifs invasifs non mammaires) chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2+ randomisés pour recevoir un traitement d'un an par placebo, chimiothérapie et trastuzumab ou un an de traitement par pertuzumab, chimiothérapie et trastuzumab.
METHODE	

¹ von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2017 ;377(2):122-131.

**Principaux critères
d'inclusion**

- Cancer du sein HER2+ confirmé défini par :
 - IHC 3+ dans au moins 10% des cellules immunoréactives ou une amplification du gène c-erbB2 par hybridation *in situ* [ISH] (rapport des signaux du gène c-erbB2 aux signaux du centromère 17 \geq 2).
- La disponibilité d'un bloc tissulaire fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) avec au moins 5 mm de tumeur invasive et, si possible, une composante mineure du tissu mammaire non néoplasique pour la confirmation centrale de l'éligibilité HER2, l'état des récepteurs hormonaux et l'évaluation des biomarqueurs était obligatoire (un minimum de 4 à 7 x 1 mm de noyaux ont été prélevés pour la recherche translationnelle).
- Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche (FEVG) de référence \geq 55% mesurée par échographie cardiaque (de préférence) ou par ventriculographie isotopique MUGA.
 - Score ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) \leq 1.
 - Carcinome invasif primitif non métastatique du sein :
 - **Confirmé histologiquement :**
Classification pathologique des ganglions lymphatiques régionaux : micrométastases (dépôts tumoraux $>$ 0,2 mm) ont été considérés comme pN1, mais les cellules tumorales isolées (CTI) ont été considérés comme pN0.
 - Pour les patients ayant une tumeur avec atteinte ganglionnaire (pN \geq 1), toute taille de tumeur, sauf T0.
 - Pour les patients avec tumeur sans atteinte ganglionnaire (pN0) :
 - La taille de la tumeur devait être $>$ 1, 0 cm ou,
 - Pour une tumeur dont la taille est strictement supérieure à 0,5 cm et inférieure ou égale à 1,0 cm, au moins une des caractéristiques suivantes devait être réunie : grade 3 histologique, PgR et ER négatifs ou âge $<$ 35 ans.
 - L'inclusion des patients avec ganglions sentinelles négatifs \leq 1,0 cm était limitée au maximum à 10% du nombre total de patients randomisés.
 - S'il existait deux ou plusieurs foyers tumoraux au sein d'un même foyer du quadrant du sein atteint, ou s'il s'agissait d'une maladie multicentrique présentant deux ou plusieurs foyers tumoraux dans différents quadrants du même sein, la taille de la plus grande tumeur invasive a été utilisée pour déterminer le stade T.
 - Les patients avec une maladie invasive bilatérale synchrone étaient admissibles si les deux lésions étaient HER2 positives.
 - **Opéré de manière adéquate :**
 - Les patients devaient avoir été opérés par mastectomie totale ou chirurgie mammaire conservatrice,
 - Pour les patients ayant subi une chirurgie conservatrice, les marges d'exérèse de l'échantillon réséqué devaient être histologiquement exemptes de tumeur invasive et de carcinome canalaire *in situ* (CCIS) tel que déterminé par l'anatomopathologiste local. Si l'examen montrait une tumeur au niveau de la marge d'exérèse, des procédures opératoires supplémentaires pourraient être effectuées pour obtenir des marges saines. Si la tumeur persistait après ré-excision(s), le patient devait subir une mastectomie totale pour être éligible. Les patients ayant des marges positives pour le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS) étaient éligibles à l'étude sans résection supplémentaire.
 - Pour les patients ayant subi une mastectomie, les marges d'exérèse de l'échantillon devaient être exemptes de tumeur résiduelle. Les patients avec des marges d'exérèse microscopiques positives étaient éligibles à l'étude.
 - Statut connu des récepteurs hormonaux (ER et PgR).
 - L'intervalle entre la chirurgie définitive du cancer du sein et la première dose de la chimiothérapie ne devait pas dépasser 8 semaines (56 jours). Toutes les procédures, y compris la randomisation, devaient se produire à ce moment-là.

	<p>Le premier cycle de chimiothérapie devait être administré dans les 7 jours suivant la randomisation ou au jour 56.</p>														
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents de carcinome mammaire invasif (ipsi et/ou controlatéral). • Antécédents de tumeurs malignes non mammaires au cours des 5 années précédant l'inclusion à l'étude, excepté pour les cas suivants : carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus, carcinome <i>in situ</i> du côlon, mélanome <i>in situ</i> et carcinomes basocellulaires et spinocellulaires de la peau. • Toute tumeur « clinique » T4 telle que définie par la classification TNM, y compris le cancer du sein inflammatoire. • Tumeur sans atteinte ganglionnaire (applicable aux patients randomisés sous la version du protocole B). • Administration de toute chimiothérapie systémique antérieure (par exemple néoadjuvante ou adjuvante) ou radiothérapie pour le traitement d'un cancer : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Les patients ayant des antécédents de CCIS et/ou CLIS n'ont pas été inclus dans l'étude s'ils avaient reçu une forme de thérapie systémique pour leur traitement ou une radiothérapie ipsilatérale du sein atteint. ➢ Les patients dont le CCIS / CLIS a été traité uniquement par chirurgie ont été autorisés à entrer dans l'étude. ➢ Les patients à haut risque ayant reçu dans le passé des traitements préventifs à base de chimiothérapie n'ont pas été inclus dans l'étude. • Maladie cardiaque grave ou état pathologique, incluant mais non limité à : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Antécédent d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction systolique documentée (FEVG <50%), ➢ Arythmies incontrôlées à haut risque, c'est-à-dire tachycardie auriculaire avec fréquence cardiaque ≥ 100 / min au repos, arythmie ventriculaire significative (tachycardie ventriculaire) ou bloc auriculo-ventriculaire (AV) de grade supérieur (bloc AV de second degré type 2) ou bloc AV de troisième degré), ➢ Angine de poitrine nécessitant des médicaments anti-angineux, ➢ Cardiopathie valvulaire cliniquement significative, ➢ Preuves d'infarctus transmural à l'électrocardiogramme (ECG), <p>Hypertension mal contrôlée (par exemple, systolique > 180 mm Hg ou diastolique > 100 mm Hg).</p>														
<p>Produits étudiés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pertuzumab/placebo</u> : Pertuzumab/placebo a été administré pendant 52 semaines, plus une fenêtre de 3 jours (soit 18 cycles maximum pendant 1 an). Pertuzumab/placebo a été administré le 1^{er} jour du premier cycle contenant des taxanes à la dose de charge requise de 840 mg, en IV, puis, toutes les trois semaines (21 jours) à la dose de 420 mg. 														
<p>Traitements associés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Chimiothérapie adjuvante</u> : Le choix de la chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines ou non a été déterminé par l'investigateur avec le patient avant la randomisation. Les traitements, doses administrées ainsi que les fréquences d'administration, sont résumés ci-dessous : <p>Tableau 1 : Protocoles de chimiothérapies adjuvantes (au choix de l'investigateur)</p> <p>Tous les traitements ont été administrés par voie intraveineuse (IV). Pour tous les traitements, les doses maximales cumulatives autorisées respectivement pour la doxorubicine et l'épirubicine étaient de 360 mg/m² et 720 mg/m².</p> <table border="1" data-bbox="469 1697 1430 2051"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Dose administrée</th> <th>Fréquence d'administration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Traitement à base d'anthracyclines : FEC (ou FAC) → T</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">3 ou 4 cycles x FEC (ou FAC) → 3 ou 4 cycles x docétaxel</td> <td>F: 500 à 600mg/m² E: 90 à 120mg/m² ou A: 50mg/m² C: 500 to 600mg/m²</td> <td>Toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>Suivi de : Docétaxel : 100mg/m² Ou : docétaxel: 75mg/m² pendant 4 cycles Ou : docétaxel: 75mg/m² durant le premier cycle, puis, 100mg/m² pour les cycles suivants</td> <td>Toutes les 3 semaines</td> </tr> <tr> <td>3 ou 4 cycles x FEC (ou FAC) →</td> <td>F: 500 à 600mg/m² E: 90 à 120mg/m² ou A: 50mg/m² C: 500 à 600mg/m²</td> <td>Toutes les 3 semaines</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Dose administrée	Fréquence d'administration	Traitement à base d'anthracyclines : FEC (ou FAC) → T			3 ou 4 cycles x FEC (ou FAC) → 3 ou 4 cycles x docétaxel	F: 500 à 600mg/m ² E: 90 à 120mg/m ² ou A: 50mg/m ² C: 500 to 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines	Suivi de : Docétaxel : 100mg/m ² Ou : docétaxel: 75mg/m ² pendant 4 cycles Ou : docétaxel: 75mg/m ² durant le premier cycle, puis, 100mg/m ² pour les cycles suivants	Toutes les 3 semaines	3 ou 4 cycles x FEC (ou FAC) →	F: 500 à 600mg/m ² E: 90 à 120mg/m ² ou A: 50mg/m ² C: 500 à 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines
Traitement	Dose administrée	Fréquence d'administration													
Traitement à base d'anthracyclines : FEC (ou FAC) → T															
3 ou 4 cycles x FEC (ou FAC) → 3 ou 4 cycles x docétaxel	F: 500 à 600mg/m ² E: 90 à 120mg/m ² ou A: 50mg/m ² C: 500 to 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines													
	Suivi de : Docétaxel : 100mg/m ² Ou : docétaxel: 75mg/m ² pendant 4 cycles Ou : docétaxel: 75mg/m ² durant le premier cycle, puis, 100mg/m ² pour les cycles suivants	Toutes les 3 semaines													
3 ou 4 cycles x FEC (ou FAC) →	F: 500 à 600mg/m ² E: 90 à 120mg/m ² ou A: 50mg/m ² C: 500 à 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines													

12 cycles hebdomadaire s de paclitaxel	Suivi de : Paclitaxel : 80mg/m ²	Toutes les semaines
Traitement à base d'anthracyclines : AC (ou EC) → T		
4 cycles x AC (ou EC) → 3 ou 4 cycles x docétaxel	A: 60mg/m ² ou E: 90 à 120mg/m ² C: 500 to 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines
	Suivi de : Docétaxel : 100mg/m ² ou Docétaxel : 75mg/m ² pendant 4 cycles ou docétaxel : 75mg/m ² durant le premier cycle, puis, 100mg/m ² pour les cycles suivants.	Toutes les 3 semaines
4 cycles x AC (ou EC) → 12 cycles hebdomadaire s de paclitaxel	A: 60mg/m ² ou E: 90 à 120mg/m ² C: 500 à 600mg/m ²	Toutes les 3 semaines
	Suivi de : Paclitaxel : 80mg/m ²	Toutes les semaines

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide, E = épirubicine, F = 5-fluorouracile; T = taxane

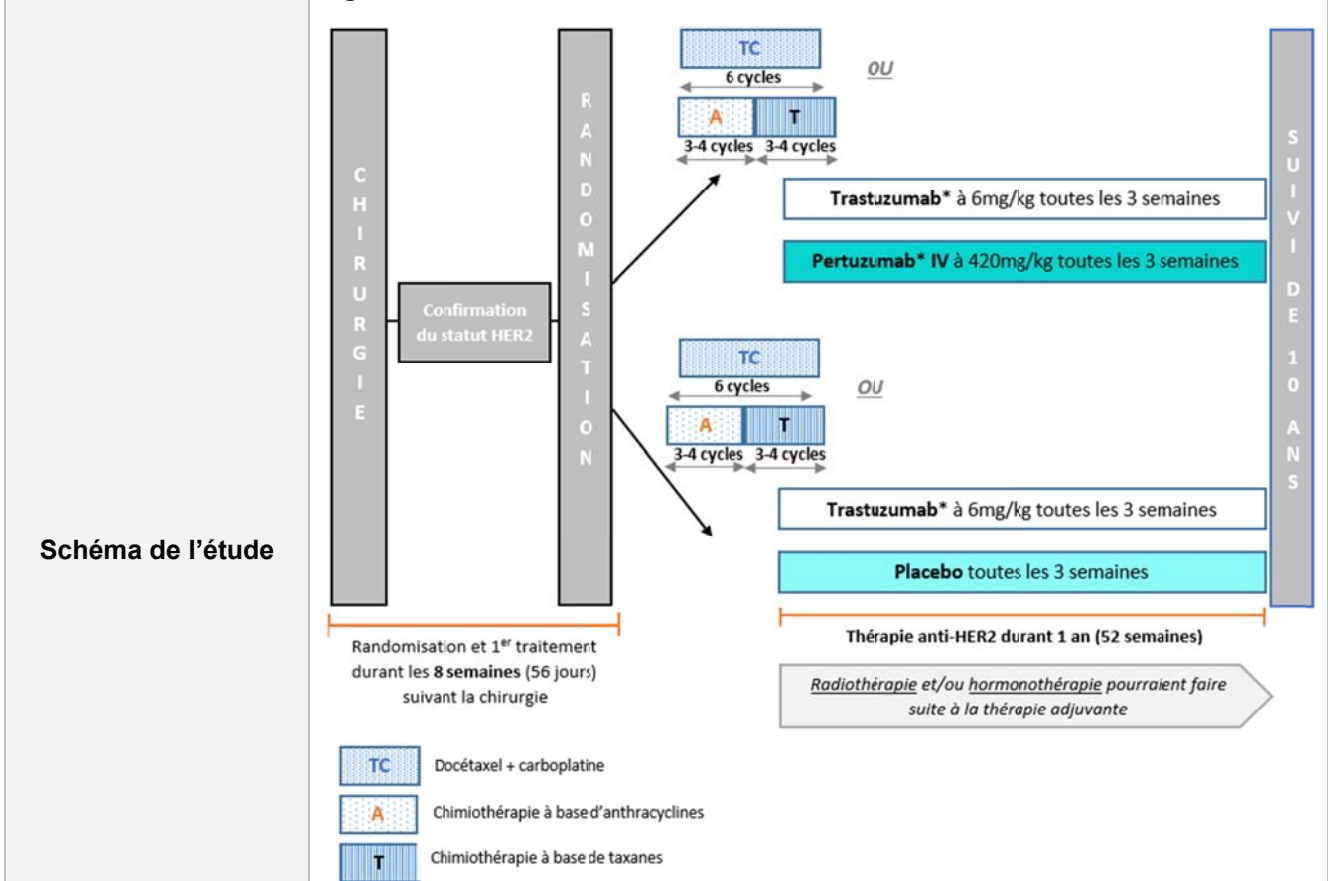
• **Trastuzumab :**

Trastuzumab a été administré pendant 52 semaines, plus une fenêtre de 3 jours (soit **18 cycles maximum pendant 1 an**).

Trastuzumab a été administré le 1^{er} jour du premier cycle contenant des taxanes à la dose de charge requise de 8 mg/kg, en perfusion intraveineuse (IV), puis, toutes les trois semaines (21 jours) à la dose de 6 mg/kg.

Méthode de randomisation
Les patients admissibles remplissant à la fois les critères d'inclusion et les critères de non-inclusion ont été randomisés **avec un ratio de 1:1** dans l'un des deux groupes de traitement Ptz + H + CT ou Pbo + H + CT.

Figure 1 : Schéma de l'étude APHINITY



Une **hormonothérapie** (pour les patients présentant une tumeur avec des récepteurs aux œstrogènes [ER] et/ou des récepteurs à la progestérone [PgR]) et/ou une **radiothérapie** ont été administrées à la fin de la chimiothérapie, sans attendre la fin du traitement anti-HER2.

Les patients ont été stratifiés en fonction du statut ganglionnaire de leur tumeur, du type de chimiothérapie adjuvante reçue (anthracyclines vs. non-anthracyclines), du

	<p>statut des récepteurs hormonaux de leur tumeur, de leur région géographique et de la version du protocole (protocole A vs. B). La version du protocole a été introduite en tant que facteur de stratification au moment de la première modification du protocole (version B, datée du 20 novembre 2012).</p> <p>Après la fin du traitement durant l'étude, les patients devaient être suivis tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 à 5 ans, et enfin tous les ans pendant 10 ans à compter de la date de randomisation du dernier patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendements au protocole : <p>Au total, trois amendements au protocole initial de l'étude ont été réalisés (versions B, C et D). Les modifications ayant conduit aux versions C et D étant mineures, seules celles relatives à la version B du protocole en date du 20 novembre 2012 seront décrites ci-après.</p> <p>Cet amendement a été réalisé principalement pour ajuster le taux de recrutement des patients sans envahissement ganglionnaire (N-) afin de garantir une meilleure représentativité des patients de l'essai au regard de la pratique clinique courante ; le taux de recrutement initial des patients N- s'avérant plus élevé que prévu.</p> <p>Les hypothèses statistiques dans le protocole original (version A) étaient basées sur la proportion de patients avec ou sans envahissement ganglionnaire et sur les taux de recrutement observés dans les études antérieures d'HERCEPTIN en situation adjuvante (en particulier l'étude BCIRG-006). Cependant, les patients inclus dans l'étude APHINITY en septembre 2012 n'étaient pas conformes aux hypothèses formulées. Par conséquent, la taille de l'échantillon de l'essai a été augmentée de 3 806 à 4 800 patients. Les patients sans envahissement ganglionnaire n'étaient plus autorisés à entrer dans l'étude.</p> <p>La période de recrutement a été ajustée (de 27 à 25 mois) et une clause a été incluse afin de s'assurer que l'analyse primaire des résultats ait lieu au moins 30 mois après l'inclusion du dernier patient.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le critère principal de jugement était la survie sans maladie invasive (IDFS) définie comme le délai entre la randomisation et la première occurrence de l'un des événements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Récidive d'un cancer du sein invasif ipsilatéral (c'est-à-dire, un cancer du sein invasif impliquant le même parenchyme mammaire que la lésion primaire d'origine) ; • Récidive locorégionale d'un cancer du sein invasif ipsilatéral (c'est-à-dire, un cancer dans l'aisselle, les ganglions lymphatiques régionaux, la paroi thoracique et/ou la peau du sein homolatéral) ; • Récidive à distance (c'est-à-dire, présence d'un cancer du sein dans tout site anatomique - autre que les deux sites mentionnés ci-dessus qui ont été histologiquement confirmés ou cliniquement diagnostiqués comme cancer du sein invasif récurrent) ; • Cancer du sein invasif controlatéral ; • Décès toutes causes confondues, y compris le cancer du sein, un cancer autre que celui du sein ou une cause inconnue. <p>Tous les seconds cancers primitifs invasifs non mammaires (SPNBC) et les carcinomes <i>in situ</i> (y compris le CCIS et le LCIS) ainsi que les cancers de la peau autres que le mélanome ont été exclus en tant qu'événement dans la définition de ce critère.</p> <p>Le taux de survie sans maladie invasive (IDFS) évalué à 3 ans a été retenu comme critère principal d'efficacité car considéré comme plus pertinent et plus spécifique que la survie sans maladie (DFS). En effet, la DFS est un critère mixte, incluant parfois les carcinomes lobulaires et canaux <i>in situ</i> comme événements de récurrences. Il convient de noter que la définition de l'IDFS utilisée dans cette étude exclut les événements de second cancer primitif invasif non mammaire de sa définition. Ce choix fait suite à des discussions avec les autorités réglementaires.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères de jugement secondaires <u>hiérarchisés</u> étaient les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans maladie invasive incluant un second cancer primitif invasif

	<p>non mammaire (IDFS-SPNBC), défini de la même manière que l'IDFS mais incluant l'événement de second cancer primitif invasif non mammaire (à l'exception des cancers de la peau autres que le mélanome et des carcinomes <i>in situ</i>) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans maladie (DFS), définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première apparition d'un événement invasif de survie sans maladie, y compris un événement SPNBC ou un DCIS controlatéral ou ipsilatéral ; • Survie globale (OS) définie comme le délai entre la randomisation et la mort quelle que soit la cause.
<p>Autres critères de jugement</p>	<p>Les critères ci-après ont été testés sans ajustement sur la multiplicité des tests :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans récurrence (RFI), définie comme le délai entre la randomisation et la survenue de récurrence du cancer du sein local, régional ou à distance ; • Survie sans récurrence à distance (DRFI), définie comme le délai entre la randomisation et la survenue de récurrence du cancer du sein à distance ; • Qualité de vie (HRQoL) évaluée au travers des questionnaires spécifiques à la pathologie, EORTC QLQ-C30 et QLQ-BR23, et d'un questionnaire plus global, l'EQ-5D.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité en termes de survie sans événement invasif (IDFS) du groupe Ptz + H + CT par rapport au groupe Pbo + H + CT.</p> <p>L'étude a été dimensionnée pour démontrer un hazard ratio (HR) de 0,75, correspondant à une IDFS attendue à 3 ans de 91,8% versus 89,2%, avec une puissance de 80% et un risque α bilatéral de 5%. Sous ces hypothèses, et en supposant un taux de perdus de vue de 10%, 4 800 patients recrutés sur 25 mois étaient nécessaires pour obtenir les 379 événements IDFS nécessaires à l'analyse principale, attendus après 46 mois de suivi.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothèses statistiques : Les analyses statistiques ont été conduites afin de démontrer la supériorité du groupe de traitement Ptz + H + CT par rapport au groupe Pbo + H + CT. L'analyse principale de l'étude consistait à tester les hypothèses suivantes (test bilatéral avec un risque α fixé à 0,05) : <ul style="list-style-type: none"> - H0 (hypothèse nulle) : $S_{<pertuzumab>} = S_{<placebo>}$; aucune différence en termes d'IDFS entre les deux groupes de traitement ; - Contre H1 : $S_{<pertuzumab>} \neq S_{<placebo>}$; l'hypothèse alternative selon laquelle l'IDFS différait entre les deux groupes de traitement. • Populations d'analyse : <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : la population d'analyse principale pour tous les critères d'efficacité était la population en intention de traiter (ITT). Tous les patients randomisés ont été inclus dans la population ITT et regroupés selon le traitement assigné à la randomisation. - Population de tolérance : les patients ayant reçu un quelconque traitement (chimiothérapie, pertuzumab/placebo ou trastuzumab) ont été inclus dans la population de tolérance. Les patients ayant reçu au moins une dose complète ou partielle de pertuzumab ont été inclus dans le groupe Ptz + H + CT; tous les autres patients traités ont été inclus dans le groupe témoin Pbo + H + CT. • Critère de jugement principal : méthode d'analyse statistique Pour l'estimation du taux d'IDFS à 3 ans, une courbe de Kaplan-Meier a été réalisée pour chaque groupe de traitement sur la base des temps d'événements observés et du suivi au moment de l'analyse. <p>Un test du log-rank stratifié a été utilisé pour comparer l'IDFS entre les deux groupes de traitement. Le test a été stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation, listés ci-dessous (à l'exception de la « région géographique », en raison de la perte probable de puissance qui en résulterait).</p>

Tableau 1 : Facteurs de stratification

Statut ganglionnaire	0 ganglion positif et tumeur ≤ 1 cm 0 ganglion positif et tumeur > 1 cm 1 – 3 ganglions positifs ≥ 4 ganglions positifs
Chimiothérapie adjuvante	Chimiothérapie à base d'anthracyclines Chimiothérapie sans anthracyclines
Statut des récepteurs hormonaux	ER et PgR négatives ER et/ou PgR positifs
Région géographique	États-Unis Canada/Europe de l'Ouest/Australie-Nouvelle Zélande/Afrique du Sud Europe de l'Est Asie Pacifique Amérique latine
Versions des protocoles	Protocole A Protocole B amendé

Le modèle de survie de Cox stratifié a été utilisé pour estimer le rapport de risque (HR) entre les deux groupes de traitement (c'est-à-dire la quantité d'effet du traitement) et son intervalle de confiance (IC) à 95%.

Ce modèle a été réalisé pour l'IDFS en utilisant un ensemble de co-variables prédéfinies basées sur les facteurs de stratification et d'autres facteurs pronostiques ou prédictifs liés à la maladie ou au patient. Seul le modèle complet a été ajusté et aucune sélection de co-variable n'a été appliquée.

En outre, une présentation descriptive du nombre de patients avec les événements d'IDFS suivants a été faite :

- Rechute locorégionale ;
- Rechute à distance ;
- Métastases du système nerveux central (SNC) : regroupant un sous-ensemble de patients rapportés dans la catégorie de récurrence à distance ;
- Cancer du sein controlatéral ;
- Décès sans événement IDFS préalable.

• **Critères de jugement secondaires : méthode d'analyse statistique**

L'analyse des critères de jugement secondaires a été conduite **selon un ordre hiérarchique** (cf. ci-après) avec un risque α bilatéral fixé à 0,05.

Si le critère d'évaluation principal était atteint et statistiquement significatif, il était prévu de tester les critères d'évaluation secondaires suivants dans cet ordre : IDFS-SPNBC, DFS et OS.

Les analyses finales pour tous les critères de jugement secondaires, excepté l'OS pour laquelle il s'agissait de la première analyse intermédiaire, ont été effectuées au moment de l'analyse du critère principal. Les prochaines analyses intermédiaires de l'OS sont prévues environ 2,5 ans et 5 ans après l'analyse du critère principal (IDFS). L'analyse finale de l'OS aura lieu lorsque 640 décès seront survenus (ce qui est attendu environ 9-10 ans après la dernière randomisation). Afin de contrôler le risque α à 0,05, l'analyse de l'OS est basée sur les limites définies par O'Brien-Fleming suivant la fonction de Lan-De Mets.

Les données relatives aux récurrences à distance ont été résumées, en utilisant la hiérarchie suivante pour les patients ayant plus d'un site métastatique à la première récurrence : SNC (y compris le cerveau et la méningite carcinomateuse), poumon / foie / épanchement pleural, autre, os.

• **Analyses en sous-groupes**

Au moment de l'analyse principale (*cut-off* du 19 décembre 2016), des analyses en sous-groupe prédéfinies au protocole ont été effectuées afin de déterminer si l'efficacité liée à l'ajout du pertuzumab pouvait différer en fonction des facteurs suivants :

- Statut ganglionnaire (0 ganglion positif, ≥1 ganglion positif) ;

	<ul style="list-style-type: none"> - Statut des récepteurs hormonaux (ER positif PgR positif, ER positif PgR négatif, ER négatif PgR positif, ER négatif PgR négatif) ; - Statut ménopausique au moment de la randomisation (pré-ménopausique, post-ménopausique) ; - Âge (<40, 40-49, 50-64, <65, ≥65) ; - Grade histologique (grade 1, grade 2, grade 3) ; - Type de chirurgie pour la tumeur principale (chirurgie mammaire conservatrice, chirurgie mammaire non conservatrice) ; - Taille de la tumeur (0 - <2 ; ≥2 - 5 cm ; ≥ 5 cm) ; - Radiothérapie loco-régionale (oui, non) ; - Origine ethnique (caucasienne, noire, asiatique, autre) ; - Sexe (féminin, le nombre de patients de sexe masculin est considéré comme insuffisant pour justifier d'analyses en sous-groupes significatives). <p>Ces analyses en sous-groupes n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour détecter un effet statistiquement significatif et ont été considérées comme exploratoires.</p>
--	--

Résultats :

Au total, 4 805 patients ont été randomisés selon un ratio 1: 1 :

- groupe pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie (Ptz + H + CT) : n=2400
- groupe comparateur placebo + trastuzumab + chimiothérapie (Pbo + H + CT) : n=2404.

Les données démographiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge médian était de 51 ans et plus de 99% des patients étaient des femmes. Près de deux tiers (63%) des patients présentaient une atteinte ganglionnaire et/ou des récepteurs hormonaux positifs (64%).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (en ITT)

	Ptz + H + CT N = 2 400	Pbo + H + CT N = 2 404
Age (années)		
Moyenne (ET)	51,7 (10,9)	51,4 (10,7)
Médiane [min – max]	51,0 [22 - 86]	51,0 [18 - 85]
< 65 ans	2085 (86,9%)	2111 (87,8%)
≥ 65 ans	315 (13,1%)	293 (12,2%)
Sexe (%)		
Femmes/Hommes	99,9/ 0,1	99,7/ 0,3
Origine ethnique (%)		
Caucasien/ Asiatique/ Autre	71,2/ 24,7/ 4,1%	70,5/ 24,9/ 4,6%
Grade histologique de la tumeur principale		
Grade 1	53 (2,2%)	42 (1,7%)
Grade 2	770 (32,0%)	764 (31,7%)
Grade 3 Indisponible	1493 (62,1%)	1506 (62,5%)
Inconnu	87 (3,6%) 0	94 (3,9%) 2 (<0,1%)
Statut HER2 fourni par le laboratoire d'analyse (IHC)		
0	6 (0,3%)	2 (<0,1%)
1+	16 (0,7%)	9 (0,4%)
2+	193 (8,0%)	200 (8,3%)
3+	2184 (91,0%)	2190 (91,2%)
Type de chirurgie principale		
Mastectomie	1280 (53,3%)	1327 (55,2%)
Chirurgie mammaire conservatrice	1118 (46,7%)	1076 (44,8%)
Statut ganglionnaire		
0 ganglion positif et tumeur ≤ 1 cm	90 (3,8%)	84 (3,5%)
0 ganglion positif et tumeur > 1 cm	807 (33,6%)	818 (34,0%)
1-3 ganglions positifs	907 (37,8%)	900 (37,4%)
≥ 4 ganglions positifs	596 (24,8%)	602 (25,0%)
Chimiothérapie standard (randomisée)		
Chimiothérapie à base d'anthracyclines	1865 (77,7%)	1877 (78,1%)
Chimiothérapie sans-anthracyclines	535 (22,3%)	527 (21,9%)

	Ptz + H + CT N = 2 400	Pbo + H + CT N = 2 404
Statut des récepteurs hormonaux		
Négatif (ER and PgR négatifs) Positif (ER and/or PgR positif(s))	864 (36,0%) 1536 (64,0%)	858 (35,7%) 1546 (64,3%)
Protocoles		
Protocole A	1828 (76,2%)	1827 (76,0%)
Protocole B*	572 (23,8%)	577 (24,0%)

* Amendement au protocole initial (protocole A) conduisant à l'arrêt d'inclusion des patients N-

► Critère de jugement principal : la survie sans maladie invasive (IDFS)

A la date d'analyse, le suivi médian était de 45,4 mois.

Le taux de survie sans maladie invasive à 3 ans a été estimé à 94,06% dans le groupe Ptz + H + CT versus 93,24% dans le groupe Pbo + H + CT, soit une différence absolue de 0,82 point en faveur du groupe pertuzumab et une limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR égale à 1 (HR=0,81 ; IC95% [0,66 ; 1,00], p = 0,0446).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive (critère de jugement principal)

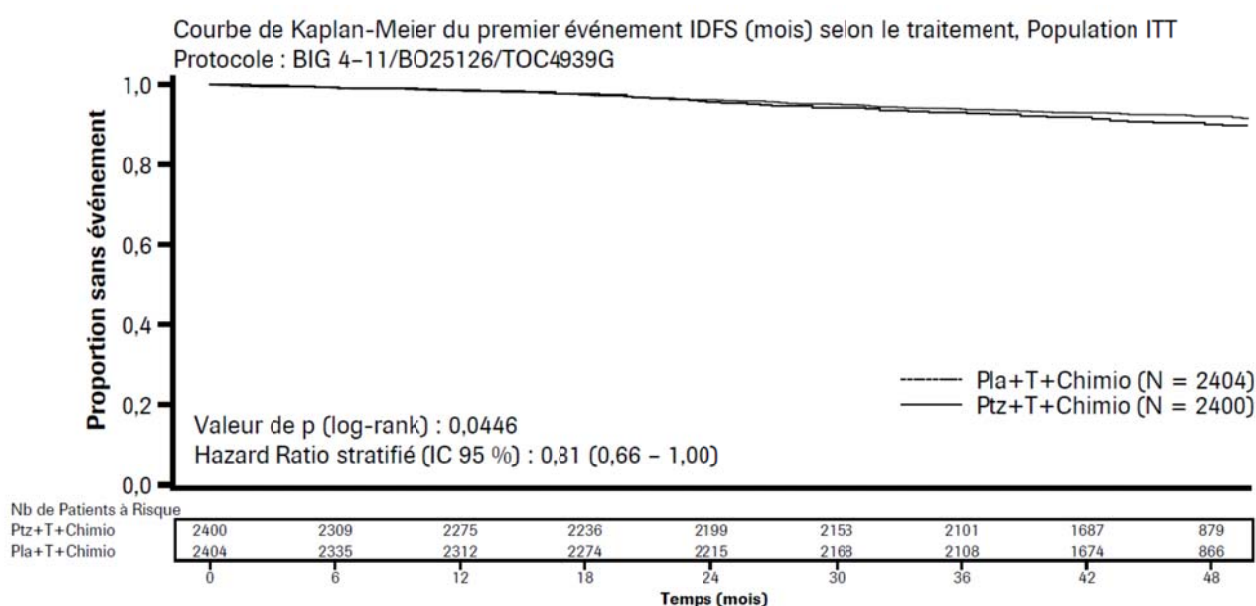


Tableau 3 : Résultats d'IDFS en fonction des différents types d'événements invasifs

	Ptz + H + CT (N = 2 400)	Pbo + H + CT (N = 2 404)
Nombre total de patients présentant un événement invasif N (%)	171 (7,1%)	210 (8,7%)
Catégorie de l'événement d'IDFS : N (%)		
Rechute à distance	112 (4,7%)	139 (5,8%)
Métastases cérébrales	45 (1,9%)	44 (1,8%)
Rechute locorégionale	26 (1,1%)	34 (1,4%)
Cancer du sein controlatéral	5 (0,2%)	11 (0,5%)
Décès sans événement classant	28 (1,2%)	26 (1,1%)

► Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Comme requis par le plan d'analyse statistique, les critères de jugement secondaires ont été testés séquentiellement selon une procédure de test hiérarchique dans l'ordre suivant : survie sans événement invasif (IDFS-SPNBC), survie sans maladie (DFS) et survie globale (OS).

- survie sans événement invasif (IDFS-SPNBC)

Le taux d'IDFS-SPNBC à 3 ans a été de 93,50% (IC95% [92,49 ; 94,51]) dans le groupe Ptz + H + CT contre 92,51% (IC95% [91,43 ; 93,58]) dans le groupe Pbo + H + CT ; ce qui représente un gain absolu de 0,99 point en faveur du groupe pertuzumab (HR=0,82 ; IC95% [0,68 ; 0,99] ; p=0,0430).

Les rechutes à distance étaient les événements d'IDFS-SPNBC les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes (4,6% dans le groupe Ptz + H + CT versus 5,8% dans le groupe Pbo + H + CT. Dans 1,2% des cas, le second cancer primitif invasif non mammaire (SNBPC) avait été rapporté comme événement d'IDFS-SNBPC dans les deux groupes.

- **survie sans maladie (DFS)**

Le taux de DFS a été de 92% dans le groupe Ptz + H + CT versus 90,2% dans le groupe Pbo + H + CT correspondant à un gain absolu de 1,13 points de DFS en faveur du groupe pertuzumab (HR=0,81 ; IC95% [0,67 ; 0,98] ; p=0,0327).

- **survie globale (OS)**

A la date du cut-off, moins de 4% des patients étaient décédés : 169 décès étaient répertoriés, soit 26% des 640 décès prévus à l'analyse finale de la survie globale.

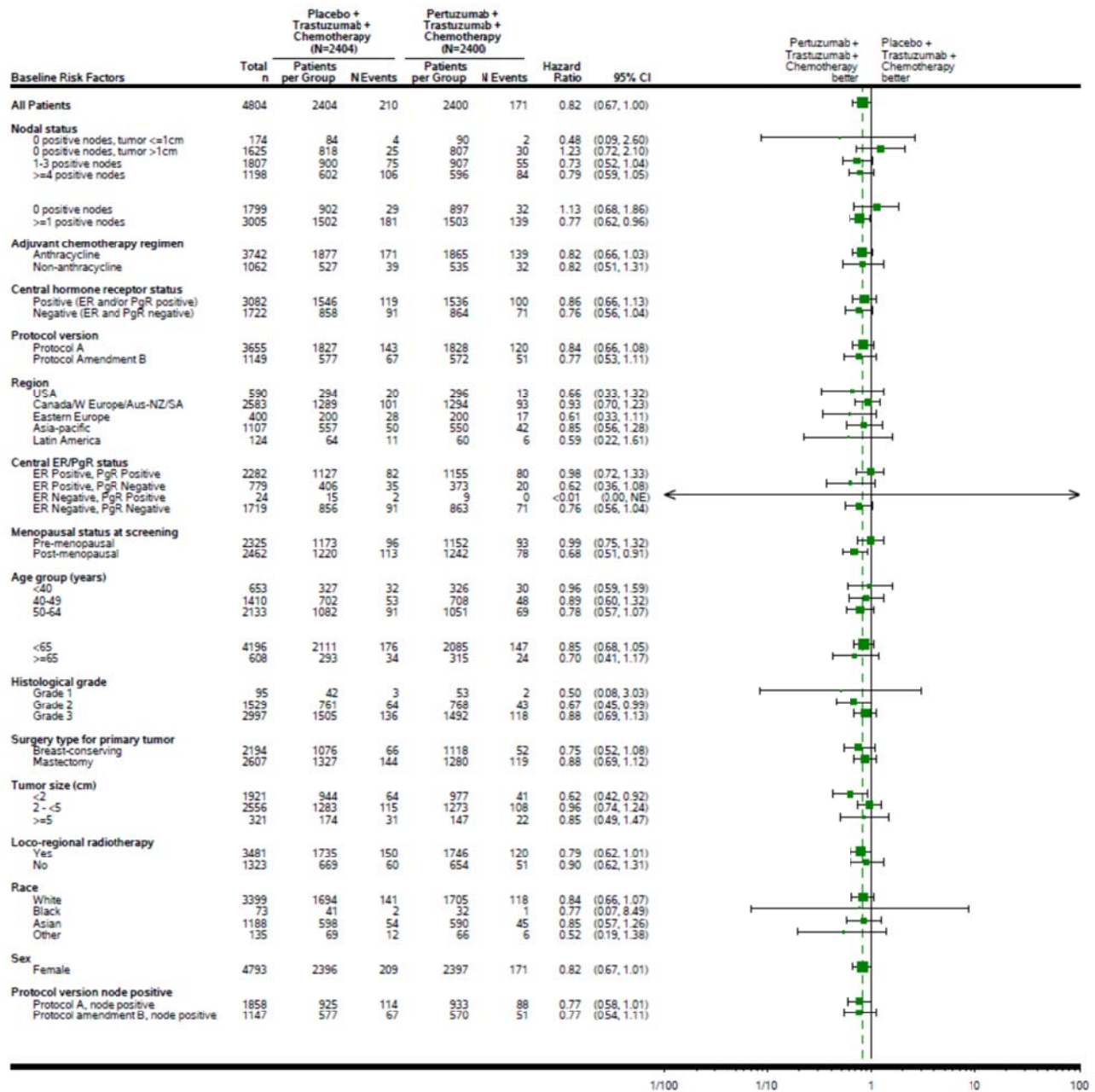
A cette date d'analyse, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (HR = 0,89 ; IC95% [0,66 ; 1,21] ; NS).

Résultats de l'analyse de sous-groupes

Une analyse en sous-groupes sans ajustement réalisée sur le critère de jugement principal a été proposée. Cependant, ces résultats demeurent exploratoires et ne permettent de tirer des conclusions fiables dans ces sous-groupes.

Figure 3 : Résultats exploratoires d'IDFS en fonction des différents sous-groupes.

Forest Plot of Time to First IDFS Event (Months) by Subgroup, ITT Population
Protocol: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



All Patients refers to the unstratified analysis for the ITT population

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp/11450/r25126a/g_ef_tte_sub.sas Output: /opt/BIOSTAT/prod/cd/11450g/j25126a/reports/g_ef_tte_sub_IDFS_IT.pdf 25FEB2017 12:07

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été un critère de jugement exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, de ce fait aucun résultat fiable ne peut être retenu sur ce critère.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données de tolérance issues de l'étude APHINITY

Durant la totalité de l'étude incluant la chimiothérapie puis traitement par antiHER2, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 13,1% des patients du groupe Ptz + H + CT et 11,5% des patients du groupe Pbo + H + CT. Durant la phase de traitement par anti-HER2 uniquement, les arrêts de traitement pour EI ont été notés chez 7% des patients du groupe PERJETA et 5,8% de ceux du groupe placebo.

Une proportion plus importante de patients dans le groupe Ptz + H + CT (65,1%) que dans le groupe Pbo + H + CT (56,9%) a présenté au moins un EI considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement anti-HER2.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) qui ont été considérés comme liés aux traitements anti-HER2 étaient (groupe Ptz + H + CT *versus* groupe Pbo + H + CT) :

- la diarrhée (33,0% *versus* 16,9%),
- les éruptions cutanées (12,1% *versus* 7,5%),
- la fatigue (11,8% *versus* 9,4%),
- la nausée (8,7% *versus* 6,5%)
- l'asthénie (5,9% *versus* 4,4%).

L'incidence des EI de grades ≥ 3 au cours de la période de traitement globale de l'étude (28 jours après la dernière dose médicament reçue durant l'étude) a été plus élevée dans le groupe Ptz + H + CT par rapport au groupe Pbo + H + CT (64,2% *versus* 57,3%).

La proportion de patients ayant présenté des EI de grades ≥ 3 considérés comme liés aux traitements anti-HER2 a été plus élevée dans le groupe Ptz + H + CT (17,9%) que dans le groupe Pbo + H + CT (11,4%).

Les principales classes d'EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés et considérés comme étant liés aux traitements anti-HER2 étaient les suivants (groupe Ptz + H + CT *versus* groupe Pbo + H + CT) :

- affections hématologiques et du système lymphatique (5,0% *versus* 3,5%), en particulier les neutropénies (1,6% *versus* 1,7%), et les neutropénies fébriles (1,3% *versus* 1,0%) ;
- affections gastro-intestinales (5,2% *versus* 2,0%), en particulier la diarrhée (4,6% *versus* 1,2%).

Exposition aux anthracyclines chez les patients présentant un événement cardiaque principal

La majorité des patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines n'a pas présenté d'événement cardiaque principal (seulement 0,8% des patients traités par anthracyclines dans le groupe Ptz + H + CT et 0,4% des patients traités par anthracyclines dans le groupe Pbo + H + CT). L'exposition aux anthracyclines semble être un facteur de risque pour un événement cardiaque principal (l'insuffisance cardiaque étant plus fréquente chez les patients traités par chimiothérapie à base d'anthracyclines). L'incidence des événements cardiaques avec un traitement par chimiothérapie à base d'anthracyclines était, en valeur absolue, supérieure à l'incidence des événements cardiaques avec un traitement par chimiothérapie sans anthracyclines (0,4% des patients du groupe Ptz + H + CT *versus* 0,2% des patients du groupe Pbo + H + CT).

Événements cardiaques secondaires

Un événement cardiaque secondaire a été défini comme une chute significative de la FEVG asymptomatique ou modérément symptomatique (classe II de la NYHA) caractérisée par une diminution absolue d'au moins 10 points par rapport aux valeurs initiales et inférieure à 50%, confirmée par une seconde évaluation de la FEVG dans les trois semaines suivant la première évaluation significative confirmée par avis d'experts.

Un événement était considéré comme un événement cardiaque secondaire seulement si le patient n'avait pas subi d'événement cardiaque principal au cours de l'étude. Autrement dit, un patient ne pouvait être comptabilisé que dans l'une des catégories.

Au total, 131 patients ont présenté un événement cardiaque secondaire : 64 patients (2,7%) du groupe Ptz + H + CT et 67 patients (2,8%) du groupe Pbo + H + CT.

Sur les 131 patients ayant présenté un événement cardiaque secondaire, la récupération de la FEVG (définie comme deux évaluations consécutives de la FEVG > 50%) a eu lieu chez 54 patients (79,4%) du groupe Ptz + H + CT versus 54 patients (80,6%) du groupe Pbo + H + CT.

Le délai médian de récupération aiguë a été de 18,1 semaines [4,4; 129,7] dans le groupe Ptz + H + CT versus 23,1 semaines [1,7; 113,9] dans le groupe Pbo + H + CT.

8.3.2 Données de tolérance issues du PGR

Le profil de sécurité de PERJETA est inchangé depuis la version du PGR soumise initialement (version 2.1, approuvée le 9 décembre 2012) et est établi comme suit :

- **Risques identifiés importants :**
 - o Exacerbation des neutropénies associées à la chimiothérapie/docétaxel
 - o Réaction à la perfusion / réaction d'hypersensibilité / anaphylaxie
 - o Insuffisance cardiaque congestive
 - o Diarrhée de grades ≥ 3
 - o Mucite
 - o Pneumopathie interstitielle
- **Risques potentiels importants :**
 - o Oligohydramnios
- **Informations manquantes :**
 - o Risques chez les patientes âgées de 75 ans et plus
 - o Risques chez les femmes enceintes
 - o Risques chez les femmes allaitant
 - o Effet sur la fertilité
 - o Risques chez les patients masculins atteints d'un cancer du sein
 - o Risques chez les patientes avec une insuffisance cardiaque
 - o Risques chez les patientes avec une insuffisance hépatique
 - o Risques chez les patientes avec une insuffisance rénale sévère
 - o Risques de manque d'efficacité liée à l'immunogénicité

Le plan de pharmacovigilance comprend :

- La pharmacovigilance de routine (collection, documentation, analyse, déclaration des effets indésirables, détection de signal, rapports périodiques de tolérance)
- Des mesures additionnelles, mises en place lors d'essais cliniques et de registres, concernant :
 - o La caractérisation des risques cardiaques chez les patients traités par pertuzumab en association avec le trastuzumab et un taxane en première ligne de traitement d'un cancer du sein avancé HER2 positif (métastatique ou localement récidivant) (étude Peruse - MO28047)
 - o L'incidence de l'oligohydramnios et le suivi des cas de grossesse :
 - Registre américain de suivi des cas de grossesse (MoTHER)
 - Suivi renforcé des cas d'exposition pendant la grossesse (suivi de la grossesse et suivi des nouveaux-nés à 3 mois, 6 mois et 12 mois)

Le plan de minimisation du risque comprend uniquement des mesures de routine :

- o Conditions de prescription et de délivrance :
 - Médicament soumis à prescription hospitalière
 - Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- o Communication/Information sur les risques identifiés et les informations manquantes concernant l'utilisation de PERJETA :

- Au près des professionnels de santé au travers du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
- Au près des patients au travers de la Notice Patient

Aucune mesure additionnelle n'est prévue.

08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de PERJETA (pertuzumab) dans le traitement adjuvant du cancer du sein HER2 positif, s'appuie sur une étude de phase III (APHINITY) randomisée, en double aveugle, versus placebo, réalisée chez 4 804 patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif dont la tumeur primaire a été réséquée avant la randomisation, à haut risque de rechute avec atteintes ganglionnaires (N+) ou non (N- mais avec des tumeurs >1cm).

Les patients ont alors été randomisés pour recevoir PERJETA ou un placebo, en association à un traitement adjuvant par le trastuzumab et une chimiothérapie. Pour chaque patient, les investigateurs ont sélectionné l'une des chimiothérapies suivantes à base d'anthracycline ou sans anthracycline :

- 3 ou 4 cycles de FEC ou de 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC), suivis de 3 ou 4 cycles de docétaxel ou de 12 cycles de paclitaxel administré une fois par semaine
- 4 cycles d'AC ou d'épirubicine et cyclophosphamide (EC), suivis de 3 ou 4 cycles de docétaxel ou de 12 cycles de paclitaxel administré une fois par semaine
- 6 cycles de docétaxel en association au carboplatine

Le pertuzumab et le trastuzumab ont été administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à partir du Jour 1 du premier cycle à base de taxane, pour une période totale de 52 semaines (jusqu'à 18 cycles) ou jusqu'à rechute de la maladie, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des doses standards de 5-fluorouracile, épirubicine, doxorubicine, cyclophosphamide, docétaxel, paclitaxel et carboplatine ont été administrées.

Après la fin de la chimiothérapie, les patients ont reçu une radiothérapie et/ou une hormonothérapie conformément aux recommandations cliniques locales.

Au total, 4 805 patients ont été randomisés selon un ratio 1: 1 :

- groupe pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie (Ptz + H + CT) : n=2 400
- groupe comparateur placebo + trastuzumab + chimiothérapie (Pbo + H + CT) : n=2 404.

Lors de l'analyse principale réalisée à 3 ans de suivi, **le taux de survie sans maladie invasive** (critère de jugement principal) a été estimé à 94,06% dans le groupe Ptz + H + CT versus 93,24% dans le groupe Pbo + H + CT, soit une différence absolue de 0,82 point en faveur du groupe pertuzumab et une limite supérieure de l'intervalle de confiance du HR égale à 1 (HR=0,81 ; IC95% [0,66 ; 1,00], p = 0,0446).

Comme requis par le plan d'analyse statistique, les critères de jugement secondaires ont été testés séquentiellement selon une procédure de test hiérarchique dans l'ordre suivant : survie sans événement invasif (IDFS-SPNBC), survie sans maladie (DFS) et survie globale (OS) :

- **Le taux de survie sans événement invasif** a été de 93,50% (IC95% [92,49 ; 94,51]) dans le groupe Ptz + H + CT et de 92,51% (IC95% [91,43 ; 93,58]) dans le groupe Pbo + H + CT ; ce qui représente un gain absolu de 0,99 point en faveur du groupe pertuzumab (HR=0,82 ; IC95% [0,68 ; 0,99] ; p=0,0430).

Les rechutes à distance ont été les événements d'IDFS-SPNBC les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes (4,6% dans le groupe Ptz + H + CT versus 5,8% dans le groupe Pbo + H + CT. Dans 1,2% des cas, le second cancer primitif invasif non mammaire (SNBPC) avait été rapporté comme événement d'IDFS-SNBPC dans les deux groupes.

- **Le taux de survie sans maladie** a été de 92% dans le groupe Ptz + H + CT et de 90,2% dans le groupe Pbo + H + CT correspondant à un gain absolu de 1,13 points de DFS en faveur du groupe pertuzumab (HR=0,81 ; IC95% [0,67 ; 0,98] ; p=0,0327).

- Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la **survie globale** (HR = 0,89 ; IC95% [0,66 ; 1,21] ; NS). A cette date d'analyse, moins de 4% des patients étaient décédés : 169 décès étaient répertoriés, soit 26% des 640 décès prévus à l'analyse finale de la survie globale.

Dans le sous-groupe des patients N+ y compris N \geq 4, des analyses exploratoires ont été menées. Néanmoins, et en l'absence de protocole prédéfini en fonction de l'atteinte ganglionnaire, les exigences méthodologiques requises pour évaluer la pertinence clinique de ces résultats ne sont pas remplies. Dans ce contexte, aucune conclusion fiable ne peut être tirée, dans le sous-groupe N+, à partir des données issues de la seule étude APHINITY. La Commission considère que des études supplémentaires de meilleur niveau preuve sont nécessaires pour étayer l'intérêt de PERJETA dans ce sous-groupe.

En termes de tolérance, l'incidence des événements indésirables de grades \geq 3 au cours de la période de traitement globale de l'étude (28 jours après la dernière dose de médicament reçue durant l'étude) a été plus élevée dans le groupe Ptz + H + CT par rapport au groupe Pbo + H + CT (64,2% versus 57,3%). La principale toxicité était de type gastro-intestinale (5,2% dans le groupe Ptz + H + CT versus 2,0% dans le groupe Pbo + H + CT), en particulier la diarrhée (4,6% dans le groupe Ptz + H + CT versus 1,2% dans le groupe Pbo + H + CT).

Au total les données de l'étude pivot de phase III randomisée en double aveugle ont démontré un gain absolu minime, considéré comme non cliniquement pertinent (moins de 1 point) sur la survie sans maladie invasive (critère de jugement principal : 94,06% versus 93,24%) en faveur de l'ajout du pertuzumab au traitement adjuvant du cancer du sein par chimiothérapie et anti HER2 (trastuzumab) par rapport à ce même traitement administré seul, avec toutefois une majoration de la toxicité (EI de grades \geq 3 : 64,2% versus 57,3%). Aucun impact n'a été démontré sur la survie globale à ce stade.

En conséquence, PERJETA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert dans cette situation.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{2, 3, 4}

Le traitement adjuvant du cancer du sein HER2+ précoce repose généralement sur une chimiothérapie à base d'antracycline suivi d'une chimiothérapie à base de taxane associée à du trastuzumab. D'autres protocoles de chimiothérapie sont parfois instaurés, mais sont systématiquement associés à du trastuzumab de façon concomitante ou séquentielle. L'ajout du trastuzumab aux protocoles de chimiothérapie (néo)adjuvante a sensiblement amélioré le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+, en augmentant leur survie sans maladie et leur survie globale. A la fin du dernier cycle de chimiothérapie, le traitement par trastuzumab doit être maintenu en monothérapie d'entretien pendant 1 an. Un traitement pendant deux ans n'a pas montré de bénéfice supplémentaire (étude HERA).

Un traitement post-opératoire par radiothérapie est également préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice. Enfin, si la tumeur exprime également des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie doit être également instaurée : par tamoxifène plus ou moins agonistes de la GnRh chez les patientes non ménopausées et de préférence par inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées.

PERJETA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence, en adjuvant, 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 : différence absolue de moins d'1 point (94,06% versus 93,24%), non cliniquement pertinente.**
- **d'une majoration de la toxicité (EI de grades ≥ 3 : 64,2% versus 57,3%), notamment une diarrhée (4,6% versus 1,2%),**
- **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.**

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer 2018

³ E Senkus et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 suppl 5; V8-V30.

⁴ PC NICE SAINT-PAUL de VENCE 2011 : les traitements néoadjuvants (hors cancer du sein inflammatoire). Oncologie 2011; 13: 658-80.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein précoce HER2 positif est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du sein avec amplification du récepteur HER2 à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible. La commission souligne qu'aucune conclusion fiable ne peut être tirée, dans le sous-groupe exploratoire ayant concerné les patientes avec atteinte ganglionnaire (N+), à partir des données issues de la seule étude APHINITY.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ PERJETA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge du cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence, en adjuvant (cf. chapitre dédié).

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de la taille minimale de l'effet observé (moins de 1 point) sur la survie sans maladie invasive, et non cliniquement pertinent,
- du surcroît de toxicité (événements indésirables de grades ≥ 3 : 64,2% versus 57,3%) notamment digestive,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuelles,

PERJETA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PERJETA est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM « Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

011

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'extension d'indication « Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence. ».