

Bâle, le 26 juin 2015

L'UE recommande l'approbation de Perjeta, médicament de Roche, pour une utilisation avant chirurgie lors de cancer du sein HER2-positif de stade précoce

- Le protocole à base de Perjeta est le premier traitement néoadjuvant (utilisation avant chirurgie) du cancer du sein recommandé pour approbation en Europe sur la base de l'amélioration du taux de réponse pathologique complète (pCR).

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a annoncé aujourd'hui que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Union européenne préconisait l'approbation par la Commission européenne de l'utilisation de Perjeta[®] (pertuzumab) en association avec Herceptin[®] (trastuzumab) et une chimiothérapie pour le traitement néoadjuvant (utilisation avant chirurgie) du cancer du sein HER2-positif localement évolué, inflammatoire ou de stade précoce présentant un risque de récurrence élevé, dans le cadre du traitement du cancer du sein de stade précoce (eBC, *early breast cancer*). La demande d'homologation européenne repose principalement sur les données de l'étude de phase II NeoSphere selon lesquelles près de 40% des personnes recevant le protocole à base de Perjeta ne présentaient aucun signe de tissu tumoral détectable au moment de l'intervention chirurgicale au niveau du sein concerné et des ganglions lymphatiques locaux (réponse pathologique complète ou pCR), contre 21,5% des personnes recevant uniquement Herceptin et une chimiothérapie par taxanes.¹ Il s'agit de la première recommandation du CHMP en contexte néoadjuvant basée sur la pCR.

Chaque année, environ 100 000 personnes reçoivent un diagnostic de cancer du sein HER2-positif en Europe; il s'agit d'une forme agressive de la maladie susceptible de progresser plus rapidement qu'une tumeur HER2-négative.^{2,3} Chez la majorité des patients, le cancer du sein est diagnostiqué à un stade précoce, avant qu'il ne se soit propagé dans d'autres régions de l'organisme.^{4,5}

«C'est au stade précoce que le traitement du cancer du sein a le plus grand impact, à un moment où il peut éventuellement empêcher la récurrence ou la propagation de la maladie. Par conséquent, il existe un besoin en termes de traitements prometteurs pour les patients atteints de cancer du sein précoce, a déclaré Sandra Horning, M.D., Chief Medical Officer et Head of Global Product Development chez Roche. Nous nous réjouissons que l'utilisation de la pCR à titre de nouveau critère d'évaluation dans les études cliniques nous permette de proposer très prochainement, nous l'espérons, le protocole à base de Perjeta aux patients souffrant d'un cancer du sein de stade précoce en Europe.»

Le CHMP a donné son avis au vu de l'ensemble des données sur Perjeta disponibles à ce jour, y

compris les justifications biologiques concernant l'association de Perjeta, d'Herceptin et d'une chimiothérapie à base de taxanes, le profil établi en matière d'innocuité et les résultats relatifs à l'efficacité lors de cancer du sein avancé (aBC, *advanced breast cancer*). La demande d'homologation s'est appuyée sur des données d'efficacité et d'innocuité issues de deux études en contexte néoadjuvant, NeoSphere et TRYPHAENA, ainsi que sur les résultats d'innocuité à long terme issus de l'étude CLEOPATRA menée chez des personnes atteintes de cancer du sein HER2-positif de stade avancé non précédemment traité. Les données de l'étude de phase III APHINITY en cours, menée en contexte adjuvant (utilisation après chirurgie) offriront des informations complémentaires sur le rôle élargi de Perjeta dans le traitement du cancer du sein HER2-positif de stade précoce.

Perjeta est déjà homologué aux Etats-Unis et dans 20 autres pays pour le traitement néoadjuvant lors de cancer du sein HER2-positif de stade précoce.

Les données de suivi de l'étude NeoSphere ont été présentées au congrès annuel 2015 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).⁶ Ces données suggèrent qu'après trois ans la probabilité de présenter une aggravation de la maladie, une récurrence ou un décès, (survie sans progression, PFS: HR=0,69; IC à 95%: 0,34-1,40) était inférieure de 31% chez les personnes ayant reçu le protocole à base de Perjeta avant l'intervention chirurgicale par rapport à celles ayant reçu Herceptin et une chimiothérapie.⁶ En outre, la probabilité de récurrence ou de décès était moins élevée de 40% chez les personnes ayant reçu le protocole à base de Perjeta (survie sans maladie, DFS: HR=0,60; IC à 95% : 0,28-1,27).⁶

A propos de Perjeta

Perjeta est un médicament qui cible le récepteur HER2, protéine présente à la surface de nombreuses cellules normales et retrouvée en grandes quantités à la surface des cellules tumorales dans les cancers HER2-positifs. Perjeta est spécifiquement conçu pour empêcher l'appariement (ou dimérisation) du récepteur HER2 à d'autres récepteurs HER (EGFR/HER1, HER3 et HER4) à la surface des cellules, processus dont on pense qu'il joue un rôle dans la croissance et la survie de tumeurs cancéreuses. Il se pourrait également que la liaison de Perjeta au récepteur HER2 signale au système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses. On suppose que les mécanismes d'action de Perjeta et de Herceptin se complètent, car tous deux se lient au récepteur HER2, mais à différents endroits. On pense que l'association Perjeta plus Herceptin entraîne une inhibition plus complète des voies de signalisation HER, empêchant ainsi la croissance et la survie des cellules tumorales.

A propos de l'étude NeoSphere

L'étude Neosphere^{Error! Bookmark not defined.} (*Neoadjuvant Study of Pertuzumab and Herceptin in an Early Regimen Evaluation*) est une étude internationale de phase II, multicentrique et randomisée, qui a été menée chez 417 personnes présentant un cancer du sein HER2-positif de stade précoce récemment diagnostiqué et opérable, localement évolué ou inflammatoire. Les participants ont été répartis dans l'un des quatre groupes de façon aléatoire et ont reçu quatre cycles (12 semaines) de traitement néoadjuvant avant de subir une intervention chirurgicale, puis ont reçu un traitement par Herceptin plus chimiothérapie pendant un an en contexte adjuvant. Le critère d'évaluation primaire était la réponse pathologique complète (pCR, *pathological complete response*). Les critères

d'évaluation secondaires englobaient la réponse clinique, le délai de réponse clinique, le profil d'innocuité, la DFS, la PFS, le taux de chirurgie mammaire conservatrice et l'évaluation des biomarqueurs. L'étude a fourni les résultats ci-après.

- Le traitement par Perjeta, Herceptin et le docétaxel (chimiothérapie) a significativement amélioré le taux de pCR (+17,8%) au niveau du sein et des ganglions lymphatiques locaux par rapport au traitement par Herceptin et chimiothérapie seuls (39,3% contre 21,5%, $p=0,0063$).
 - pCR de 21,5% dans le groupe Herceptin plus chimiothérapie;
 - pCR de 39,3% dans le groupe Perjeta plus Herceptin plus chimiothérapie;
 - pCR de 11,2% dans le groupe Perjeta plus Herceptin;
 - pCR de 17,7% dans le groupe Perjeta plus chimiothérapie.
- Le protocole à base de Perjeta n'a pas entraîné d'augmentation significative des événements indésirables (EI) par comparaison avec le traitement par Herceptin et chimiothérapie seuls.
- Les EI sévères (grade 3 ou plus) les plus fréquents observés avec le protocole à base de Perjeta étaient les suivants: neutropénie (diminution du nombre de globules blancs d'un certain type, 44,9%), neutropénie fébrile (fièvre et diminution du nombre de globules blancs d'un certain type, 8,4%), leucopénie (baisse du nombre total de globules blancs, 4,7%) et diarrhée (5,6%).

Une réponse pathologique complète (pCR) correspond à l'absence de tissu tumoral détectable au moment de l'intervention chirurgicale soit au niveau du sein concerné, soit au niveau du sein concerné et des ganglions lymphatiques locaux, après le traitement néoadjuvant.

A propos de l'étude TRYPHAENA

L'étude TRYPHAENA⁷ (*ToleRabilitY of Pertuzumab, Herceptin and AnthracyclinEs in NeoAdjuvant breast cancer*) est une étude de phase II, randomisée et multicentrique, qui a été menée chez 225 personnes atteintes de cancer du sein HER2-positif de stade précoce opérable, localement évolué ou inflammatoire, présentant des tumeurs de plus de deux centimètres. Les participants ont été affectés de façon aléatoire à l'un des trois protocoles néoadjuvants à base de Perjeta. Le critère d'évaluation primaire était l'innocuité cardiaque. Les critères d'évaluation secondaires englobaient la pCR, la réponse clinique, le taux de chirurgie mammaire conservatrice, la DFS, la PFS, la survie globale (OS, *overall survival*) et l'évaluation des biomarqueurs. L'étude a fourni les résultats ci-après.

- L'étude n'était pas conçue pour comparer les trois groupes. Les taux de pCR totale au niveau du sein et des ganglions lymphatiques locaux dans les trois groupes ont été les suivants:
 - pCR de 56,2% pour le traitement par Perjeta, Herceptin et chimiothérapie à base d'anthracyclines, suivi du traitement par Perjeta, Herceptin et chimiothérapie;
 - pCR de 54,7% pour la chimiothérapie à base d'anthracyclines, suivie du traitement par Perjeta, Herceptin et chimiothérapie;
 - pCR de 63,6% pour le groupe sans anthracyclines (Perjeta, Herceptin, chimiothérapie et chimiothérapie à base de carboplatine).
- On n'a observé aucun EI nouveau ou inattendu de nature cardiaque ou autre, quel que soit le groupe. Les EI observés étaient similaires à ceux rencontrés dans des études menées précédemment sur Perjeta, Herceptin et une chimiothérapie, utilisés seuls ou en association.

- Les EI sévères (grade 3 ou plus) les plus fréquents dans les trois différents groupes étaient les suivants:
 - dans le groupe sous traitement concomitant: neutropénie (47,2%), leucopénie (19,4%) et neutropénie fébrile (18,1%);
 - dans le groupe sous traitement séquentiel: neutropénie (42,7%), leucopénie (12,0%), neutropénie fébrile (9,3%), diarrhée (5,3%) et dysfonctionnement ventriculaire gauche (4,0%);
 - dans le groupe sans anthracyclines: neutropénie (46,1%), neutropénie fébrile (17,1%), anémie (diminution du nombre de globules rouges, 17,1%); les EI de type diarrhée, leucopénie, anémie et thrombopénie (diminution des plaquettes) ont tous présenté une incidence de 11,8%.

A propos des médicaments de Roche contre le cancer du sein HER2-positif

Roche mène des recherches sur la voie de signalisation de HER2 depuis plus de 30 ans et s'efforce d'améliorer la santé, la qualité de vie et la survie des patients présentant un cancer du sein HER2-positif tant de stade précoce que de stade avancé.

Roche a développé trois médicaments innovants qui ont contribué à faire évoluer le traitement du cancer du sein HER2-positif: Herceptin, Perjeta et Kadcylla. Le cancer du sein HER2-positif est une forme particulièrement agressive de la maladie qui touche environ 20% des patients.^{Error! Bookmark not defined.} Au cours des quinze dernières années, les perspectives des personnes atteintes de cancer HER2-positif se sont améliorées au point que les patients traités par ces médicaments innovants présentent aujourd'hui, généralement, un meilleur pronostic que ceux atteints de cancer HER2-négatif, forme moins agressive de la maladie.⁸

L'éligibilité au traitement par les médicaments de Roche ciblant le HER2 est déterminée par un test diagnostique, ce qui permet de gagner du temps grâce à l'identification des patients susceptibles d'en tirer profit à l'apparition de leur maladie.

A propos de Roche

Roche, dont le siège est à Bâle, Suisse, figure parmi les leaders de l'industrie pharmaceutique et diagnostique axée sur la recherche. Numéro un mondial de la biotechnologie, Roche produit des médicaments cliniquement différenciés pour l'oncologie, l'immunologie, les maladies infectieuses, l'ophtalmologie et les neurosciences. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise d'avant-garde dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des produits diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. Depuis sa fondation, en 1896, Roche n'a cessé d'apporter une contribution majeure dans le domaine de la santé, au niveau mondial. Vingt-neuf médicaments développés par Roche font partie de la Liste modèle de Médicaments Essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé, notamment des antibiotiques, des traitements antipaludéens et des agents chimiothérapeutiques permettant de sauver des vies.

En 2014, le groupe Roche, qui comptait 88 500 employés dans le monde, a consacré 8,9 milliards de francs suisses à la recherche et au développement. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 47,5 milliards de francs suisses. Genentech, aux Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui est par ailleurs l'actionnaire majoritaire de Chugai Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.roche.com.

Tous les noms de marque mentionnés sont protégés par la loi.

Informations complémentaires

- Roche en oncologie: www.roche.com/media/media_backgroundunder/media_oncology.htm.
- Suivez-nous via @roche sur Twitter et sur LinkedIn à l'adresse <https://www.linkedin.com/company/1602>.

Relations avec les médias, groupe Roche

Téléphone: +41 - 61 688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

- **Nicolas Dunant (responsable du bureau des médias)**
- **Ulrike Engels-Lange**
- **Štěpán Kráčala**
- **Nicole Rüppel**
- **Claudia Schmitt**
- **Nina Schwab-Hautzinger**

Références

¹ Gianni L, et al. *Lancet Oncol* 2012; 13:25-32.

² World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [Accessed 22 April 2015].

³ Wolff AC, et al. *J Clin Oncol* 2013; 31(31):3997-4013.

⁴ Howlader N, et al. [online]. SEER Cancer Statistics Review (CSR). Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/ [Accessed 30 March 2015].

⁵ Cardoso F, et al. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 7):vii11-9.

⁶ Gianni L, et al. American Society for Clinical Oncology 2015; Abstract #505.

⁷ Schneeweiss A, et al. *Cancer Res* 2011; 71(suppl 24):S5-6.

⁸ Dawood S, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28:92.