



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 MARS 2021

*pertuzumab/trastuzumab*

**PHESGO 1200 mg/600 mg, solution pour injection**

**PHESGO 600 mg/600 mg, solution pour injection**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au docétaxel uniquement 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.

Avis défavorable au remboursement dans les 2 indications dans le cadre de son association 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
- le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à l'association libre de PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab), dans la prise en charge du 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

Dans les autres indications : sans objet.

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

### *Cancer du sein précoce*

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

En situation néoadjuvante comme adjuvante, le protocole le plus utilisé pour le cancer du sein HER2 positif précoce, repose sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes, associée à une thérapie ciblée par trastuzumab.

Pour rappel, la Commission a considéré que le service médical rendu de PERJETA (pertuzumab), en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, était insuffisant en situation néoadjuvante et adjuvante, dans le traitement du cancer du sein précoce. Par conséquent, PERJETA (pertuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique pour ces deux indications.

### **Place du médicament**

Compte tenu de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du principe actif libre PERJETA (pertuzumab), dans ses deux indications de cancer du sein précoce, la Commission considère que PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, en association à une chimiothérapie, en situation néoadjuvante ou adjuvante, dans le traitement du cancer du sein précoce.

### *Cancer du sein métastatique*

Dans le cancer du sein métastatique HER2 positif, il est primordial de maintenir une action anti-HER2 quelle que soit la ligne de traitement. En première ligne du cancer du sein métastatique, en cas de surexpression du HER2, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de taxane en association au trastuzumab (HERCEPTIN) et au pertuzumab (PERJETA)

### **Place du médicament**

La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), administrée par voie sous-cutanée, est une alternative à l'association libre des deux principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab), en première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	<p><b><u>Cancer du sein précoce</u></b>  PHESGO est indiqué en association à une chimiothérapie, dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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 du RCP)</li> </ul> <p><b><u>Cancer du sein métastatique<sup>1</sup></u></b>  PHESGO est indiqué en association 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.</p>
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>IMPORTANT</b>, en association 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</li> <li><b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations</li> </ul>
ASMR	<p><b><u>Dans le périmètre du remboursement (cancer du sein métastatique) :</u></b>  La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), administrée par voie sous-cutanée, est une association fixe de deux principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab). En conséquence, PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab).</p> <p><b><u>Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :</u></b>  Sans objet.</p>
ISP	PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><b><u>Cancer du sein au stade précoce</u></b>  Compte tenu de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du principe actif libre PERJETA (pertuzumab), dans ses deux indications de cancer du sein précoce, la Commission considère que PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, en association à une chimiothérapie, en situation néoadjuvante ou adjuvante, dans le traitement du cancer du sein au stade précoce.</p> <p><b><u>Cancer du sein métastatique</u></b>  La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), administrée par voie sous-cutanée, constitue une alternative à l'association libre des deux principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab), en première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif.</p>
Population cible	<p><b><u>Cancer du sein au stade précoce</u></b>  Sans objet.</p> <p><b><u>Cancer du sein métastatique</u></b>  La population cible de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dans cette indication peut être estimée à 1 835 patients par an.</p>

<sup>1</sup> Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement dans le cancer du sein métastatique, la Commission rend un avis dans l'entière de l'AMM (stade précoce et stade métastatique)

# 01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de PHESGO (association fixe de pertuzumab et trastuzumab, par voie sous-cutanée) sur la liste des agréées à l'usage des collectivités dans l'indication obtenue le 21 décembre 2020 :

## « Cancer du sein précoce

Phesgo est indiqué en association 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
- le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence

## Cancer du sein métastatique

Phesgo est indiqué en association 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 ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint à savoir uniquement pour l'indication du **cancer du sein métastatique**. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer la demande d'inscription dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'ensemble des indications de l'AMM.

La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est association fixe de principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab). L'unique voie d'administration de PERJETA (pertuzumab) est la voie intraveineuse (IV). HERCEPTIN (trastuzumab) peut être administré par voie IV ou sous-cutanée (SC). PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est administré par voie SC.

PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab) sont deux anticorps monoclonaux ciblant HER2. Leur association est considérée comme un double blocage du HER2.

Pour rappel, le principe actif PERJETA (pertuzumab, voie IV), en association au trastuzumab, a déjà été évalué 3 fois par la Commission. Ces 3 indications précédemment évaluées (cf. ci-dessous) correspondent aux 3 indications obtenues par PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) lors de son inscription.

Dans son avis du 24 juillet 2013, la Commission a octroyé à PERJETA (pertuzumab) un **service médical rendu important** et une amélioration du service médical rendu modérée (III) en association au trastuzumab et au docétaxel, dans la prise en charge du **cancer du sein métastatique** ou localement récidivant non résécable HER2 positif, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique<sup>2</sup>. Ce précédent avis correspond au périmètre restreint sollicité par le laboratoire, pour le remboursement.

Dans son avis du 6 juillet 2016, la Commission a octroyé à PERJETA (pertuzumab) un **service médical rendu insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « 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 »<sup>3</sup>.

Dans son avis du 5 juin 2019, la Commission a octroyé à PERJETA (pertuzumab) un **service médical rendu insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « 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 »<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> PERJETA – Avis de la CT du 24/07/2013. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12851\\_PERJETA%20INS\\_Avis2\\_CT12851.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12851_PERJETA%20INS_Avis2_CT12851.pdf) (consulté le 10/02/2021)

<sup>3</sup> PERJETA – Avis de la CT du 06/07/2016. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14801\\_PERJETA\\_PIC\\_INS\\_AvisPostAud\\_CT14801.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14801_PERJETA_PIC_INS_AvisPostAud_CT14801.pdf) (consulté le 10/02/2021)

<sup>4</sup> PERJETA – Avis de la CT du 05/06/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17416\\_PERJETA\\_Adjuv\\_PIC\\_EI\\_INS\\_Avis3\\_CT17416.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17416_PERJETA_Adjuv_PIC_EI_INS_Avis3_CT17416.pdf) (consulté le 10/02/2021)

## 02 INDICATIONS

### « Cancer du sein précoce

**Phesgo est indiqué en association 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)
- 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 du RCP)

### Cancer du sein métastatique

**Phesgo est indiqué en association 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. »**

## 03 POSOLOGIE

### « Posologie

Les patients traités avec Phesgo 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 (ISH), 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.

Pour les recommandations posologiques de Phesgo dans le cancer du sein précoce et métastatique, veuillez-vous référer au Tableau 1.

**Tableau 1 : Posologie et mode d'administration recommandés de Phesgo**

	Dose indépendamment du poids corporel)	Durée approximative de l'injection sous-cutanée	Période d'observation <sup>ab</sup>
Dose de charge	1 200 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab	8 minutes	30 minutes
Dose d'entretien (toutes les 3 semaines)	600 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab	5 minutes	15 minutes

<sup>a</sup> les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'injection et les réactions d'hypersensibilités

<sup>b</sup> la période d'observation doit débuter après l'administration de Phesgo et s'achever avant toute administration ultérieure d'une chimiothérapie

Chez les patients recevant un taxane, Phesgo doit être administré avant le taxane.

Lorsqu'il est administré en association à Phesgo, le docétaxel peut être initié à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> et cette dose peut être augmentée à 100 mg/m<sup>2</sup> selon le schéma thérapeutique choisi et la tolérance de la dose initiale. Sinon, le docétaxel peut être administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> tout au long du traitement (pas d'escalade de dose). Lorsqu'il est administré en association à Phesgo en situation adjuvante, la dose recommandée du paclitaxel est de 80 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant 12 cycles hebdomadaires.

Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracycline, Phesgo doit être administré après l'administration de la totalité du traitement à base d'anthracycline (voir rubrique 4.4).

#### Cancer du sein métastatique

Phesgo doit être administré en association au docétaxel. Le traitement par Phesgo peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, même en cas d'arrêt du traitement par le docétaxel (voir rubrique 4.4).

#### Cancer du sein précoce

En situation néoadjuvante, Phesgo doit être administré pendant 3 à 6 cycles, en association à une chimiothérapie, dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein précoce (voir rubrique 5.1).

En situation adjuvante, Phesgo doit être administré 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 Phesgo 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. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018, le cancer du sein représente 32% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années il, reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018<sup>5</sup>.

En France, environ 20% des cancers du sein ont une surexpression et/ou amplification de HER2 (*Human Epidermal growth factor Receptor-2*)<sup>6</sup>. Cette altération moléculaire 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 d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux. En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice est préférée à la mastectomie.

Si ce type de chirurgie est impossible ou si la patiente est d'emblée inopérable, un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré si la patiente en exprime le souhait. Ce traitement concerne le stade localement avancé (y compris inflammatoire) ou le stade précoce avec une tumeur mesurant plus de 2 cm de diamètre.

Après la chirurgie, la surexpression des récepteurs HER2 justifie la mise en place d'un traitement adjuvant systématique, quel que soit le stade de la tumeur réséquée.

<sup>5</sup> INCa. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 : sein. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides/Sein> (consulté le 10/02/2021)

<sup>6</sup> Résultats de l'année 2016 des plateformes de génétiques moléculaires ou des laboratoires d'oncogénétiques. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees> (consulté le 10/02/2021)

En situation néoadjuvante comme adjuvante, le protocole le plus utilisé pour le cancer du sein HER2 positif précoce, repose sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes, associée à une thérapie ciblée par trastuzumab (avis de réévaluation de la Commission du 25/05/2016 : SMR important, ASMR IV (néoadjuvant) et ASMR II (adjuvant)).

Pour rappel, la Commission a considéré que le service médical rendu de PERJETA (pertuzumab), en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, était insuffisant en situation néoadjuvante et adjuvante, dans le traitement du cancer du sein précoce. (cf. Contexte).

L'ajout du trastuzumab (HERCEPTIN) aux protocoles de chimiothérapie adjuvante a sensiblement amélioré le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2+. Toutefois, une récurrence ou une évolution de la maladie vers un stade avancé est observé chez encore 20 à 30% des patientes.

**Chez les patientes ayant un cancer du sein précoce HER2 positif, malgré les traitements néoadjuvants et adjuvants disponibles, le besoin médical est partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patientes tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.**

Dans le cancer du sein métastatique HER2 positif, il est primordial de maintenir une action anti-HER2 quelle que soit la ligne de traitement. En première ligne du cancer du sein métastatique, en cas de surexpression du HER2, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de taxane en association au trastuzumab (HERCEPTIN) et au pertuzumab (PERJETA) (avis de la Commission du 24/07/2013 : SMR important, ASMR III).

Malgré ces traitements, le pronostic du cancer métastatique du sein reste sombre, avec une médiane de survie comprise entre 2 et 3 ans<sup>7</sup>.

**Chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2 positif, malgré les traitements disponibles, le besoin médical est partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patientes ainsi que leur qualité de vie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement de l'association fixe PHEGSO (pertuzumab/trastuzumab) par voie sous-cutanée, sont les deux mêmes principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab).

---

<sup>7</sup> Lobbezoo DJA et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer 2015

## 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
<b>HERCEPTIN</b> (trastuzumab) <i>Roche</i>  et <b>génériques</b> ( <i>Celltrion,</i> <i>Amgen,</i> <i>Mylan,</i> <i>Samsung,</i> <i>Pfizer</i> )	Oui	Cancer du sein précoce HER2 positif : - en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine, - en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre  Cancer du sein métastatique HER2 positif : en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique	25/05/2016 (R1)	Important	<u>Traitement adjuvant</u> : La Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie adjuvante puis poursuivi en monothérapie d'entretien, apporte une amélioration du service médical rendu importante ( <b>ASMR II</b> ) dans la stratégie  <u>Traitement néoadjuvant</u> : La Commission considère que HERCEPTIN 150 mg/15 ml (voie intraveineuse), en association à la chimiothérapie néoadjuvante puis poursuivi en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) dans la stratégie  <u>Traitement de 1ère ligne en association à un taxane (métastatique)</u> : HERCEPTIN en association à un taxane et au pertuzumab apporte, comme PERJETA, une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) dans la stratégie.  <u>Forme sous cutanée</u> : HERCEPTIN 600 mg/5 ml (voie sous cutanée) est un complément de gamme de la formulation intraveineuse qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) par rapport à HERCEPTIN 150 mg/ 15 ml (voie intraveineuse).	Oui
<b>PERJETA</b> (pertuzumab) <i>Roche</i>	Oui	En association au trastuzumab et à une chimiothérapie, <u>traitement néoadjuvant</u> 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	06/07/2016	Insuffisant		Non
		En association au trastuzumab et à une chimiothérapie, <u>traitement adjuvant</u> de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence	05/09/2019	Insuffisant		Non
		En association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un <u>cancer du sein métastatique</u> ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique	24/07/2013	Important	PERJETA en association au trastuzumab et au docétaxel présente une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>niveau III</b> ) dans la prise en charge du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, non prétraité par anti-HER2 ou par chimiothérapie pour le stade métastatique.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM

La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Espagne	En cours	
Italie	En cours	
Etats-Unis	Oui	Population de l'AMM

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

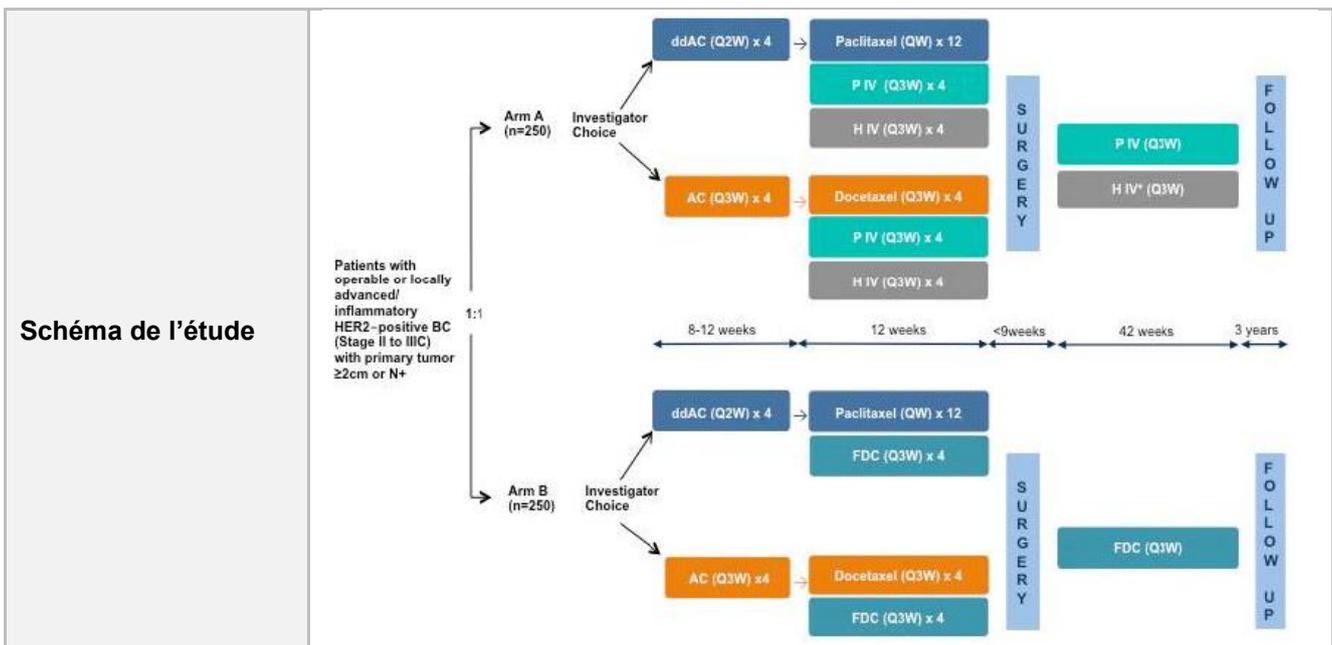
La demande d'inscription de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dans le cancer du sein précoce et métastatique, repose sur trois études :

- Federica : étude de non-infériorité, de phase III, randomisée, en ouvert, en deux groupes parallèles, ayant évalué la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), versus l'association libre de pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse (IV), chez 500 patients ayant un **cancer du sein précoce HER2 positif, en situation néoadjuvante et adjuvante**
- Phrancesca : étude de phase II, randomisée, en ouvert, en cross-over, ayant évalué la préférence des patients entre l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), et l'association libre de pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse (IV), chez 160 patients ayant un **cancer du sein précoce HER2 positif, en situation adjuvante sans chimiothérapie associée**
- Cleopatra : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'ajout de pertuzumab à une bithérapie par docétaxel + trastuzumab versus cette même bithérapie associée au placebo, chez 808 patientes atteintes d'un **cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif**. Cette étude a déjà été évaluée par la Commission dans son avis du 24/07/2013 concernant PERJETA (pertuzumab/trastuzumab, voie IV) : SMR important et ASMR III

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude FEDERICA

<b>Référence</b>	A phase III, randomized, multicenter, open-label, two-arm study to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in combination with chemotherapy in patients with her2-positive early breast cancer
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03493854
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la non-infériorité de l'administration de pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée, par rapport à l'administration de pertuzumab par voie intraveineuse, en termes de concentration résiduelle à l'état d'équilibre ( $C_{trough}$ ) du pertuzumab, au cycle 7 (avant le début du cycle 8) de la phase néoadjuvante
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase 3, <b>de non-infériorité</b> , comparative versus association libre (pertuzumab + trastuzumab) par voie intraveineuse, randomisée, menée en ouvert, en deux groupes parallèles.  La randomisation a été stratifiée sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le statut des récepteurs hormonaux, évalué de manière centralisée : récepteurs d'œstrogènes positifs ou récepteurs de progestérone positifs versus récepteurs d'œstrogènes et de progestérone négatifs</li> <li>- le stade clinique initial : stades II-III A versus stades IIIB-IIIC</li> <li>- le protocole de chimiothérapie néoadjuvante : dose-dense doxorubicine + cyclophosphamide suivie par paclitaxel versus doxorubicine + cyclophosphamide suivie par docétaxel</li> </ul>
<b>Date et durée de l'étude</b>	Date 1 <sup>er</sup> patient inclus : 14/06/2018 Date de dernier patient inclus : 24/12/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 04/07/2019 Etude conduite dans 106 centres dans 19 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 27 patients)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- femme ou homme ayant un cancer du sein de stade II à IIIC, localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce, unilatéral et confirmé histologiquement</li> <li>- statut HER2 positif confirmé de manière centralisée avant l'inclusion</li> <li>- patient ayant accepté, a priori, une prise en charge chirurgicale après la chimiothérapie néoadjuvante</li> <li>- FEVG <math>\geq</math> 55%</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade IV (métastatique)</li> <li>- Antécédent de cancer du sein invasif</li> <li>- Patient ayant déjà reçu un traitement systémique (chimiothérapie, immunothérapie, agents ciblant HER2, hormonothérapie) ou une radiothérapie pour cancer du sein</li> <li>- Tumeurs touchant plus d'un quadrant, sauf si toutes les tumeurs sont HER2 positives</li> <li>- Antécédent de pathologie cardiaque sévère (dont NYHA <math>\geq</math> II, arythmie de haut risque non-contrôlée, bloc atrioventriculaire de haut-grade, angor nécessitant un traitement médicamenteux, valvulopathie cliniquement significative ...)</li> <li>- Hépatite B ou C active, maladie auto-immune hépatique, cholangite sclérosante</li> <li>- Infection par le VIH</li> </ul>



**Traitements étudiés**

Les patients ont été randomisées (1:1) pour recevoir :

Groupe expérimental (association fixe) :

- dose initiale : pertuzumab 1200 mg + trastuzumab 600 mg, voie sous-cutanée
- puis : pertuzumab 600 mg + trastuzumab 600 mg, voie sous-cutanée, toutes les 3 semaines

Groupe contrôle (association libre) :

- pertuzumab, voie intraveineuse, dose initiale de 840 mg, puis 420 mg toutes les 3 semaines (**posologie de l'AMM**)
- trastuzumab, voie intraveineuse, dose initiale de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines (**posologie de l'AMM**). En situation adjuvante (cycle 9 et au-delà), le trastuzumab pouvait être administré par voie sous-cutanée, à la discrétion de l'investigateur, dans les pays où l'AMM le permettait

Les patients ont été traités durant 18 cycles ou jusqu'à la survenue d'une progression (clinique ou radiologique) selon l'investigateur, d'une récurrence ou d'une toxicité inacceptable.

Les patients ont été traités en situation :

- néoadjuvante : 4 cycles (cf. infra), avant la chirurgie
- adjuvante : 14 cycles (cf. infra), après la chirurgie

Traitements concomitants :

**Chimiothérapie néoadjuvante (8 cycles) :** tous les patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, choisie par l'investigateur avant la randomisation. Deux protocoles étaient possibles :

- doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> IV + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV, toutes les 3 semaines, durant 4 cycles ; suivi par docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV, puis 100 mg/m<sup>2</sup> durant 4 cycles. Les médicaments de l'étude (pertuzumab et trastuzumab) étant administrés à partir du cycle 5 (début du docétaxel)
- doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> IV + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV, toutes les 2 semaines, durant 4 cycles, avec G-CSF ; suivi par paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV, toutes les semaines, durant 12 semaines. Les médicaments de l'étude (pertuzumab et trastuzumab) étant administrés à partir du cycle 5 (début du paclitaxel)

**Chirurgie :** tous les patients devaient bénéficier d'une chirurgie après 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante. Il pouvait s'agir d'une chirurgie conservatrice ou d'une mastectomie. Après la chirurgie, tous les patients recevaient la thérapie ciblant HER2 (pertuzumab/trastuzumab) en situation adjuvante, sans chimiothérapie associée.

<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Concentration résiduelle à l'état d'équilibre (<math>C_{trough}</math>) du pertuzumab</b> : évaluée à la fin du cycle 7 (pré-dose du cycle 8), après 3 cycles de pertuzumab/trastuzumab en situation néoadjuvante.</p> <p>Ce critère a été évalué dans la population per protocole de pharmacocinétique (cf. méthodes d'analyse des résultats)</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critère secondaire hiérarchisé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Concentration résiduelle à l'état d'équilibre (<math>C_{trough}</math>) du trastuzumab</b> : évaluée à la fin du cycle 7 (pré-dose du cycle 8), après 3 cycles de pertuzumab/trastuzumab en situation néoadjuvante.</li> </ul> <p><u>Critères secondaires non-hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Réponse pathologique complète totale (tpCR)</b> : définie comme l'éradication complète de la maladie dans le sein et au niveau axillaire (ypT0/isypN0)</li> <li>- <b>Survie sans maladie invasive</b> : définie comme le délai entre la chirurgie et la survenue d'une récidive, d'un cancer controlatéral ou d'un décès</li> <li>- <b>Survie sans événement</b> : définie comme le délai entre l'inclusion et la survenue d'une progression, d'une récidive ou d'un décès</li> <li>- <b>Survie globale</b> : définie comme le délai entre la randomisation et le décès</li> <li>- <b>Tolérance</b></li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à approximativement 500 patients. Les hypothèses suivantes ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puissance : 0,80</li> <li>- Non infériorité définie comme un rapport entre la concentration résiduelle à l'état d'équilibre (<math>C_{trough}</math>) du pertuzumab entre l'administration sous-cutanée (SC) et intraveineuse (IV) supérieur ou égal à 80% : <math>C_{trough} SC/C_{trough} IV \geq 0,8</math></li> <li>- Coefficient de variation de <math>C_{trough}</math> estimé à 60%</li> <li>- 260 patients étaient nécessaires pour démontrer la non-infériorité, si la moyenne réelle des deux formulations (SC et IV) ne différait pas de plus de 5%</li> <li>- 240 patients supplémentaires ont été estimés nécessaires (sans justification chiffrée) pour permettre une évaluation de la tolérance et du critère d'efficacité tpCR (cf. supra)</li> </ul>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Critères pharmacocinétiques (<math>C_{trough}</math>) : les critères pharmacocinétiques ont été analysés en utilisant la <b>population per protocole pharmacocinétique</b>. Il s'agit de l'ensemble des patients randomisés ayant respectés le protocole. Les motifs d'exclusion de cette population étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>C_{trough}</math> pré-dose cycle 8 manquant (critère principal et secondaire)</li> <li>- <math>C_{trough}</math> collectée avec un écart de 2 jours ou plus, par rapport au protocole</li> <li>- dose de médicament administrée &gt;20% à la dose prévue, durant au moins 3 cycles</li> <li>- dose de médicament administrée avec un écart de plus de 7 jours, par rapport au protocole</li> <li>- administration sous-cutanée, dans un autre site que la cuisse</li> </ul> <p>Critères d'efficacité : <b>population en intention de traiter</b></p> <p>Tolérance : <b>population de tolérance</b>, définie par l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'un des médicaments (chimiothérapie, trastuzumab, pertuzumab), analysés dans le groupe du traitement effectivement reçu</p> <p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p> <p><b>Critère de jugement principal</b> : la non-infériorité sera démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% du GMR (<i>geometric mean ratio</i>) <math>C_{trough} SC/C_{trough} IV</math> du pertuzumab est supérieure ou égale à 0,8.</p> <p>Le choix de 0,8 comme valeur seuil est en-accord avec les recommandations de l'EMA, qui préconisent un GMR compris entre 0,8 et 1,25<sup>8</sup>.</p> <p><b>Critère de jugement secondaire pharmacocinétique</b> : la non-infériorité sur le trastuzumab ne pouvait être testées (<b>procédure hiérarchisée</b>) que si le critère de</p>

<sup>8</sup> EMA – Guideline on the investigation of bioequivalence. Disponible en ligne : <https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence#current-effective-version-section> (consulté le 18/02/2021)

jugement principal était statistiquement significatif. La non-infériorité sera démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% du rapport  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  du trastuzumab est supérieure ou égale à 0,8.

**Critères d'efficacité** : les critères d'efficacité ont été analysés à l'aide d'analyses descriptives (proportion et IC95% selon la méthode de Clopper-Pearson, différence de proportion et IC95% selon la méthode d'Hauck-Anderson, courbes de Kaplan-Meier et modèle de Cox pour les analyses de survie). Aucune hypothèse statistique formalisée n'a été réalisée pour ces critères.

**Tolérance** : la tolérance a été analysée à l'aide d'analyses descriptives

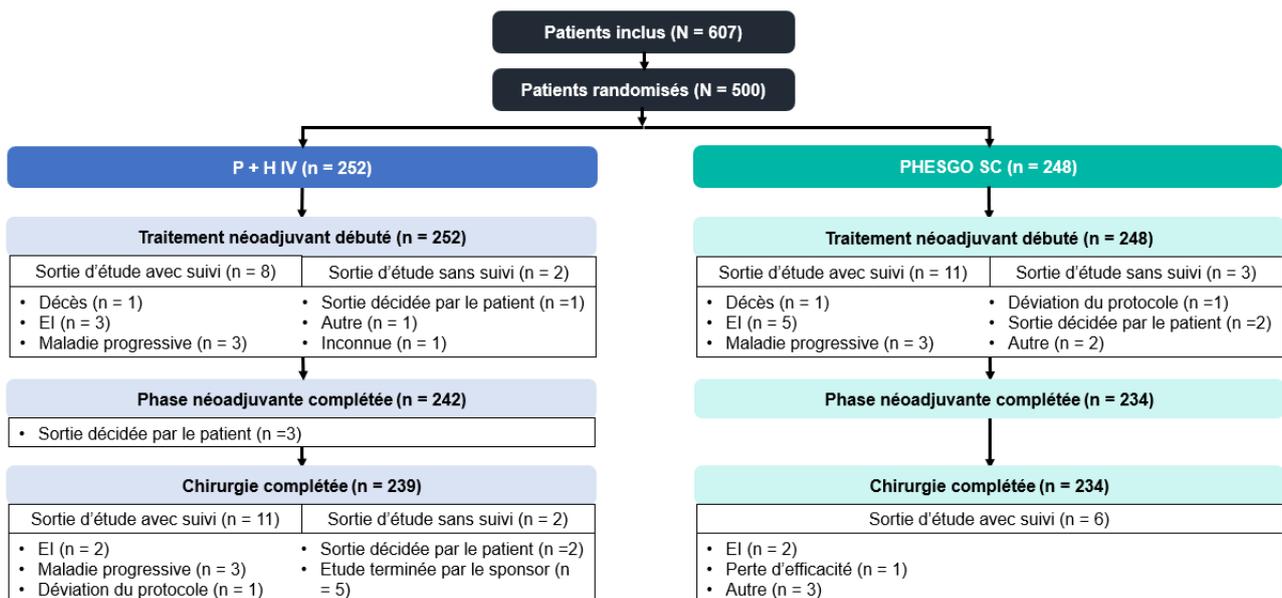
**Gel de données** : les données présentées dans cet avis sont issues du gel de base du 04/07/2019, correspondant à l'analyse du critère de jugement principal : tous les patients ont terminé le traitement néoadjuvant (8 cycles) et ont eu la chirurgie. Une analyse finale descriptive, réalisée lorsque l'ensemble des patients auront été suivis pendant au moins 3 ans, est prévue au protocole.

## Résultats :

### Effectifs

Au total, 500 patients ont été randomisés dans l'étude : 252 dans le groupe pertuzumab + trastuzumab, voie intraveineuse (IV) et 248 dans le groupe pertuzumab + trastuzumab, voie sous-cutanée (SC), correspondant à la population ITT.

Figure 1. Diagramme de flux de l'étude FEDERICA, au 04/07/2019



Au total, 239 patients du groupe IV (95%) et 234 patients du groupe SC (94%) ont eu une mesure pharmacocinétique pré-dose 8. De plus, 36 patients du groupe IV (14%) et 28 patients du groupe SC (11%) ont eu une violation du protocole, entraînant leur exclusion de la population per-protocole. Les principaux motifs d'exclusion ont été le délai du prélèvement (13 patients (5%) dans le groupe IV et 17 patients (7%) dans le groupe SC), ou le délai d'administration du médicaments (17 patients (7%) dans le groupe IV et 9 patients (4%) dans le groupe SC).

La population per-protocole pharmacocinétique comprenait donc 203 patients dans le groupe IV et 206 patients dans le groupe SC.

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 51 ans et plus de 99% des patients étaient des femmes. La majorité des patients étaient de stade II ou IIIA (80%) et avaient des récepteurs œstrogènes et/ou progestérone positifs (61%).

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude FEDERICA**

	Pertuzumab + trastuzumab IV (N=252)	Pertuzumab + trastuzumab SC (N=248)	Total (N=500)
<b>Age, ans</b>			
Médiane (min-max)	49 (27-76)	52 (25-81)	51 (25-81)
<b>Sexe, n(%)</b>			
Femme	250 (99%)	248 (100%)	498 (>99%)
<b>Indice de masse corporelle (OMS), n(%)</b>			
Insuffisant	3 (1%)	7 (3%)	10 (2%)
Normal	120 (48%)	112 (45%)	232 (46%)
Surpoids	80 (32%)	75 (30%)	155 (31%)
Obésité	49 (19%)	54 (22%)	103 (21%)
<b>Tabagisme, n(%)</b>			
N'a jamais fumé	188 (75%)	180 (73%)	368 (74%)
<b>Statut ménopause à l'inclusion, n(%)</b>			
Pré-ménopause	144 (57%)	118 (48%)	262 (52%)
Post-ménopause	106 (42%)	130 (52%)	236 (47%)
<b>Stade ECOG, n(%)</b>			
0	235 (93%)	227 (92%)	462 (92%)
1	16 (6%)	19 (8%)	35 (7%)
<b>Récepteurs hormonaux, n(%)</b>			
Oestrogènes et progestérone négatifs	97 (39%)	96 (39%)	193 (39%)
Oestrogènes et/ou progestérone positifs	155 (62%)	151 (61%)	306 (61%)
<b>Chimiothérapie néoadjuvante, n(%)</b>			
Dose dense doxorubicine/cyclophosphamide + paclitaxel	120 (48%)	120 (48%)	240 (48%)
Doxorubicine/cyclophosphamide + docétaxel	132 (52%)	128 (52%)	260 (52%)
<b>Stade clinique, n(%)</b>			
II-III A	201 (80%)	198 (80%)	399 (80%)
IIIB-IIIC	51 (20%)	50 (20%)	101 (20%)
<b>Délai depuis le diagnostic, en mois</b>			
Médiane (min-max)	5,7 (1,9-24,4)	5,7 (2,3-28,1)	
<b>Histologie, n(%)</b>			
Carcinome invasif	194 (77%)	197 (79%)	391 (78%)
Carcinome lobulaire	16 (6%)	13 (5%)	29 (6%)
Autres	42 (16%)	38 (15%)	80 (16%)
<b>HER2 ISH, n(%)</b>			
Hybridation in situ (ISH) +	252 (100%)	247 (>99%)*	499 (>99%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; \* un patient a été considéré à tort comme HER2 positif (erreur découverte au cycle 2, avant toute administration du médicament à l'étude) : ce patient a été exclu de l'étude

Au 04/07/2019, 242 patients (96%) du groupe IV et 234 patients (94%) du groupe SC avaient terminé la phase néoadjuvante. Aucun patient n'avait terminé la phase adjuvante.

#### ► **Concentration résiduelle à l'état d'équilibre ( $C_{\text{trough}}$ ) du pertuzumab, pré-dose cycle 8 (critère de jugement principal)**

La non-infériorité de la concentration résiduelle à l'état d'équilibre ( $C_{\text{trough}}$ ) de pertuzumab, de l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), a été démontrée par rapport à celle de l'association libre pertuzumab + trastuzumab, par voie intraveineuse (IV), au cycle 7 (pré-dose cycle 8) de la chimiothérapie néoadjuvante.

Le GMR (*geometric mean ratio*)  $C_{\text{trough SC}} / C_{\text{trough IV}}$  du pertuzumab a été de 1,22 [IC90% : 1,14-1,31]. La borne inférieure de l'IC90% a été supérieure à la limite de non-infériorité définie a priori : 0,8.

A noter que 91 patients (18%) ont été exclus de la population per-protocole pharmacocinétique (cf. effectifs).

#### ► **Concentration résiduelle à l'état d'équilibre ( $C_{\text{trough}}$ ) du trastuzumab, pré-dose cycle 8 (critère de jugement secondaire hiérarchisé)**

La non-infériorité de la concentration résiduelle à l'état d'équilibre ( $C_{\text{trough}}$ ) de trastuzumab, de l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), a été démontrée par rapport à celle de l'association libre pertuzumab + trastuzumab, par voie intraveineuse (IV), au cycle 7 (pré-dose cycle 8) de la chimiothérapie néoadjuvante.

Le GMR  $C_{\text{trough SC}} / C_{\text{trough IV}}$  du trastuzumab a été de 1,33 [IC90% : 1,24-1,43]. La borne inférieure de l'IC90% a été supérieure à la limite de non-infériorité définie a priori : 0,8.

A noter que 91 patients (18%) ont été exclus de la population per-protocole pharmacocinétique (cf. effectifs).

#### ► Critères de jugement secondaires non-hiérarchisés

Seul le résultat, exploratoire, de la réponse pathologique complète totale a été présenté. Les résultats des autres critères de jugement secondaires n'étaient pas disponibles, du fait du recul insuffisant au moment de cette analyse.

Réponse pathologique complète totale (tpCR) : la proportion de patients ayant atteints une tpCR a été de 59,5% [IC95% : 53,2-65,6] dans le groupe IV et de 59,7% [IC95% : 53,2-65,8] dans le groupe SC. La différence absolue a été estimée à 0,15% [IC95% : -8,67-8,97].

### 7.1.2 Etude CLEOPATRA

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

Pour rappel, les données d'efficacité de l'étude CLEOPATRA ont déjà été analysées par la Commission dans son avis du 23/07/2013, et sont rappelées ci-dessous.

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

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

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

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

Résultats sur les critères secondaires :

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

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

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

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

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

L'analyse de la qualité de vie n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

La Commission note que :

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

## 07.2 Qualité de vie et préférence des patients

### 7.2.1 Etude FEDERICA

Aucune analyse de la qualité de vie ou de la préférence des patients n'a été prévue dans le protocole de l'étude FEDERICA.

### 7.2.2 Etude CLEOPATRA

L'analyse des résultats de qualité de vie de l'étude CLEOPATRA, effectuée par la Commission dans son avis du 24/07/2013, est rappelée ci-dessous.

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

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

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

### 7.2.3 Etude PHRANCESCA

<b>Référence</b>	<b>A randomized, multicenter, open-label cross-over study to evaluate patient preference and satisfaction of subcutaneous administration of the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab in patients with her2- positive early breast cancer</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03674112
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer la préférence des patients pour l'administration de pertuzumab + trastuzumab, entre l'association fixe par voie sous-cutanée et l'association libre par voie intraveineuse, au cycle 6 de la phase adjuvante
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase II, comparative versus association libre (pertuzumab + trastuzumab) par voie intraveineuse, randomisée, menée en ouvert, en deux groupes avec cross-over.

	<p>La randomisation a été stratifiée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le protocole de chimiothérapie néoadjuvante : anthracyclines + taxanes versus carboplatine + taxanes versus taxanes seuls</li> <li>- la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : pCR versus non-pCR (pCR : <i>pathologic complete response</i>)</li> <li>- le statut des récepteurs hormonaux : positifs (récepteurs d'œstrogènes positifs et/ou récepteurs de progestérone positifs) versus négatifs (récepteurs d'œstrogènes et de progestérone négatifs)</li> </ul>
<p><b>Date et durée de l'étude</b></p>	<p>Date de 1<sup>er</sup> patient inclus : 18/12/2018  Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24/02/2020  Etude conduite dans 39 centres dans 16 pays (aucun patient inclus en France)</p>
<p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 18 ans</li> <li>- femme ou homme ayant un cancer du sein confirmé histologiquement, HER2 positif, inflammatoire, localement avancé ou de stade précoce</li> <li>- patient ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante associée au pertuzumab et au trastuzumab ; et une prise en charge chirurgicale du cancer du sein</li> <li>- patient n'ayant pas de chimiothérapie adjuvante associée</li> <li>- absence de maladie résiduelle ou métastatique après la chirurgie</li> <li>- stade ECOG 0 ou 1</li> <li>- FEVG ≥ 55%</li> </ul>
<p><b>Principaux critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade IV (métastatique)</li> <li>- Patient ayant déjà reçu un traitement systémique (chimiothérapie, immunothérapie, agents ciblant HER2, hormonothérapie, vaccin) pour la prise en charge ou la prévention du cancer du sein, à l'exception de la phase néoadjuvante : chimiothérapie, pertuzumab et trastuzumab</li> <li>- Antécédent de pathologie cardiaque sévère (dont NYHA ≥ II, arythmie de haut risque non-contrôlée, bloc atrioventriculaire de haut-grade, angor nécessitant un traitement médicamenteux, valvulopathie cliniquement significative ...)</li> <li>- Hépatite B ou C active, maladie auto-immune hépatique, cholangite sclérosante</li> <li>- Infection par le VIH</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>The flowchart illustrates the study design. It starts with a box for 'HER2+ BC completed neoadjuvant chemotherapy/P + H surgery n=140'. A randomization symbol (R) leads to two arms: Arm A and Arm B. Arm A receives 'P + H IV (3 cycles)' followed by 'FDC SC (3 cycles)'. Arm B receives 'FDC SC (3 cycles)' followed by 'P + H IV (3 cycles)'. Both arms then enter a 'Treatment Cross-over Period' where they receive 'HCPQs' and 'TASQ IV' (for Arm A) or 'TASQ SC' (for Arm B). This is followed by a 'Treatment Continuation Period' where they receive 'HCPQs' and 'PPQ TASQ SC' (for Arm A) or 'HCPQs' and 'PPQ TASQ IV' (for Arm B). A final box indicates 'Patient selected FDC SC or P + H IV (for a total of 18 cycles in neo/adjuvant setting)'. The study concludes with a 'Follow-up for ≥ 3 years'. Above the flowchart, arrows indicate 'Neo/adjuvant treatment' and 'Adjuvant treatment (part of the study)'. Below the flowchart, abbreviations are provided: IV: intravenous; P+H: Perjeta + Herceptin; FDC SC: subcutaneously administered fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab; HCPQ: Healthcare Professional Questionnaires; PPQ: Patient Preference Questionnaire; SC subcutaneous; TASQ: Therapy Administration Satisfaction Questionnaire.</p>
<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir, en situation adjuvante (6 cycles de 3 semaines) :</p> <p><u>Groupe expérimental (association fixe) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dose initiale : pertuzumab 1200 mg + trastuzumab 600 mg, voie sous-cutanée</li> <li>- puis : pertuzumab 600 mg + trastuzumab 600 mg, voie sous-cutanée, toutes les 3 semaines</li> </ul> <p><u>Groupe contrôle (association libre) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pertuzumab, voie intraveineuse, dose initiale de 840 mg, puis 420 mg toutes les 3 semaines (<b>posologie de l'AMM</b>)</li> <li>- trastuzumab, voie intraveineuse, dose initiale de 8 mg/kg, puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines (<b>posologie de l'AMM</b>)</li> </ul>

	<p>La randomisation permettait de déterminer l'ordre de la séquence des traitements (étude en cross-over) : groupe contrôle (3 cycles) puis groupe expérimental (3 cycles), ou groupe expérimental (3 cycles) puis groupe contrôle (3 cycles).</p> <p>La durée du protocole pertuzumab + trastuzumab, en situation néo/adjuvante, est de 18 cycles. A la fin du 6<sup>ème</sup> cycle (fin de la période de cross-over), les patients pouvaient choisir l'association (fixe ou libre, voie sous-cutanée ou intraveineuse) de leur choix pour les cycles restant.</p> <p>Les patients ont été traités durant 18 cycles ou jusqu'à la survenue d'une récurrence, d'une toxicité inacceptable ou du retrait du consentement du patient.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Préférence du patient pour l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée</b> : définie comme la proportion de patients choisissant cette association (par rapport à l'association libre par voie intraveineuse ou l'absence de préférence), lors de la question : « <i>All things considered, which method of administration did you prefer?</i> », posée après l'administration du traitement à J1 du cycle 6 (fin de la période de cross-over)</p> <p>Il s'agit de la question 1 du <i>Patient Preference Questionnaire</i> (PPQ).</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Satisfaction des patients à l'aide de la question 1 du <i>Therapy Administration Satisfaction Questionnaire</i> (TASQ) – <i>subcutaneous</i> et du <i>TASQ – intravenous</i> : « <i>How satisfied or dissatisfied were you with the SC injection?</i> » et respectivement « <i>with the IV infusion?</i> »</li> <li>- Proportion de patients choisissant l'association fixe par voie sous-cutanée pour la fin de la période de traitement adjuvante (au-delà de la période de cross-over)</li> <li>- Perception des professionnels de santé, à l'aide du <i>Healthcare Professional Questionnaires</i> (HCPQs), concernant le temps, les ressources nécessaires et la facilité d'utilisation. Deux types de questionnaires HCPQ ont été utilisés : l'un pour les professionnels impliqués dans la préparation/l'administration du traitement au patient (<i>treatment room</i>), l'autre par des professionnels impliqués dans la préparation du traitement (<i>drug preparation area</i>).</li> <li>- Qualité de vie : questionnaire EORTC QLQ-C30</li> <li>- Tolérance</li> <li>- Survie sans maladie invasive : définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une récurrence, d'un cancer controlatéral ou d'un décès</li> <li>- Survie sans maladie invasive incluant un second cancer primitif (hors sein)</li> <li>- Survie sans maladie à distance : définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une récurrence à distance</li> <li>- Survie globale : définie comme le délai entre la randomisation et le décès</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Le critère principal de jugement étant purement descriptif (proportion), la taille de l'échantillon a été estimée afin d'obtenir une précision donnée de l'estimation.</p> <p>Les hypothèses suivantes ont été utilisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients préférant l'association fixe par voie sous-cutanée : 0,70</li> <li>- Précision de l'intervalle de confiance à 95% de cette proportion : <math>\pm 0,08</math></li> <li>- Méthode de calcul de l'intervalle de confiance : Clopper-Pearson</li> <li>- Proportion de patients non évaluables : 0,1</li> </ul> <p>Sous ces hypothèses, 140 sujets étaient nécessaires.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><b>Population d'analyse</b></p> <p><b>En intention de traiter modifiée (mITT)</b> : définie par l'ensemble des patients randomisés, analysés dans leur groupe de randomisation, ayant répondu à la question 1 du PPQ (critère de jugement principal) et ayant reçu au moins une dose de traitement (SC ou IV).</p> <p><b>En intention de traiter (ITT)</b> : définie par l'ensemble des patients randomisés, analysés dans leur groupe de randomisation</p> <p><b>Population évaluable pour l'analyse de la qualité de vie par l'EORTC QLQ-C30</b> : définie par les patients de la population ITT ayant une évaluation initiale et au moins une évaluation de suivi, par l'EORTC QLQ-C30</p> <p><b>Population de tolérance</b> : définie par les patients ayant reçus au moins une dose de traitement, et analysés selon le traitement réellement reçu</p> <p><u>Analyse des critères de jugement :</u></p>

**Critère de jugement principal** : analyse descriptive : proportion et IC95% correspondant (méthode Clopper-Pearson), population mITT

**Critères de jugements secondaires** : l'ensemble des analyses étaient descriptives : proportion et IC95%, courbes de Kaplan-Meier pour les analyses de survie, moyenne/écart-type, médiane/extrêmes ...

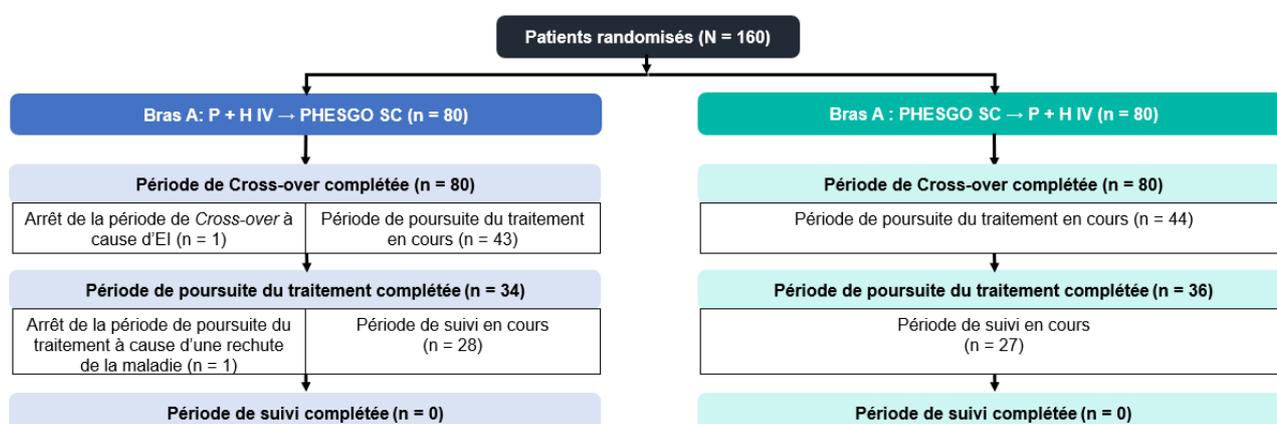
Analyse intermédiaire : une analyse intermédiaire a été planifiée, pour soutenir le dossier réglementaire, après la fin de la période de cross-over des 50 premiers patients. Les résultats de cette analyse ont été analysés par un comité interne du laboratoire (*Sponsor's Internal Monitoring Committee*)

## Résultats :

### Effectifs

Au total, 160 patients ont été randomisés dans l'étude : 80 dans le groupe A (pertuzumab + trastuzumab voie intraveineuse (IV), puis voie sous-cutanée (SC)) et 80 dans le groupe B (pertuzumab + trastuzumab voie SC, puis voie IV), correspondant à la population ITT.

Figure 2. Diagramme de flux de l'étude PHRANCESCA au 24/02/2020



(à noter une erreur dans l'intitulé du groupe de droite : il s'agit du bras B et non A)

La population en intention de traiter modifiée (mITT) et la population de tolérance ont été identiques à la population en intention de traiter (ITT).

Seul 1 patient (groupe B) n'a pas eu d'évaluation initiale et/ou de suivi de la qualité de vie. La population d'analyse de l'EORTC QLQ-C30 comprenait donc 159 patients.

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patientes étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 47 ans et toutes les patientes étaient des femmes. La majorité des patientes étaient de stade II ou IIA (85%) et avaient des récepteurs œstrogènes et/ou progestérone positifs (65%). Le protocole le plus utilisé dans la phase néoadjuvante (hors étude) était anthracyclines + taxanes (68%).

**Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PHRANCESCA**

	<b>Groupe A IV puis SC (N=80)</b>	<b>Groupe B SC puis IV (N=80)</b>	<b>Total (N=160)</b>
<b>Age, ans</b>			
Médiane (min-max)	48 (40-58)	47 (40-55)	47 (40-56)
<b>Sexe, n(%)</b>			
Femme	80 (100%)	80 (100%)	160 (100%)
<b>Stade ECOG, n(%)</b>			
0	70 (88%)	70 (88%)	140 (88%)
1	10 (13%)	10 (13%)	20 (13%)
<b>Nombre de cycles néoadjuvants de pertuzumab + trastuzumab IV, n(%)</b>			
<4	5 (6%)	10 (13%)	15 (9%)
≥ 4	75 (94%)	70 (88%)	145 (91%)
<b>Chimiothérapie néoadjuvante, n(%)</b>			
Anthracyclines + taxanes	55 (69%)	53 (66%)	108 (68%)
Carboplatine + taxanes	22 (28%)	23 (29%)	45 (28%)
Taxanes seuls	3 (4%)	4 (5%)	7 (4%)
<b>Réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, n(%)</b>			
Réponse pathologique complète	52 (65%)	50 (63%)	102 (64%)
<b>Récepteurs hormonaux, n(%)</b>			
Œstrogènes et/ou progestérone positifs	53 (66%)	51 (64%)	104 (65%)
Œstrogènes et progestérone négatifs	27 (34%)	29 (36%)	56 (35%)
<b>Délag depuis le diagnostic initial, en semaines</b>			
Médiane (min-max)	32 (21-58)	32 (19-71)	32 (19-71)
<b>Histologie, n(%)*</b>			
Carcinome invasif	44 (55%)	50 (63%)	94 (59%)
Carcinome lobulaire	8 (10%)	4 (5%)	12 (8%)
Autres	30 (38%)	29 (36%)	59 (37%)
<b>Stade clinique, n(%)</b>			
II-III A	68 (85%)	68 (85%)	136 (85%)
III B-III C	12 (15%)	12 (15%)	24 (15%)

Taux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; \* plusieurs réponses possibles par patient

Au 24/02/2020, l'ensemble des patientes avait terminé la période de cross-over (6 cycles). Au total, 87 patientes (54%) étaient encore en cours de traitement adjuvant, et 70 patientes (44%) avaient terminé le traitement adjuvant et étaient en cours de suivi. Deux patientes (1%) ont arrêté l'étude du fait d'événement indésirable ou rechute, et une patiente (<1%) a terminé la période de cross-over, mais n'était pas encore en cours de traitement adjuvant.

#### ► Critère de jugement principal : préférence des patients

La proportion de patientes ayant préféré la voie d'administration sous-cutanée (SC) a été de 85% [IC95% : 79-90], à la fin de la période de cross-over (6 cycles en adjuvant).

Cette proportion a été similaire dans les groupes A (88% [IC95% : 78-94]) et B (83% [IC95% : 79-90]).

#### ► Critères de jugement secondaires : patients

Les résultats des principaux critères de jugement secondaires sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

A noter qu'aucun critère de jugement d'efficacité n'a été rapporté au cours de cette analyse. Les résultats d'efficacité seront analysés à la fin de la période de suivi.

**Tableau 3. Principaux résultats des critères de jugement secondaire de l'étude PHRANCESCA**

	Groupe A IV puis SC (N=80)	Groupe B SC puis IV (N=80)
<b>Satisfaction des patients vis-à-vis de l'administration IV, n(%)</b>		
Très satisfait/satisfait	60 (75%)	48 (60%)
Ni satisfait, ni pas satisfait	17 (21%)	24 (30%)
Pas satisfait du tout/pas satisfait	3 (4%)	8 (10%)
<b>Satisfaction des patients vis-à-vis de l'administration SC, n(%)</b>		
Très satisfait/satisfait	70 (88%)	71 (89%)
Ni satisfait, ni pas satisfait	5 (7%)	2 (3%)
Pas satisfait du tout/pas satisfait	5 (7%)	5 (7%)
<b>Voie choisies pour la suite du traitement adjuvant, n(%)</b>		
SC	71 (88%)	68 (85%)
IV	9 (11%)	12 (15%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis

#### ► Critères de jugement secondaires : professionnels de santé

Concernant le temps nécessaire pour la préparation du traitement (*drug preparation area*), évalués par les professionnels de santé : il existait une forte hétérogénéité pour l'évaluation de cette même procédure, entre les différents professionnels de santé. La durée médiane estimée pour la voie sous-cutanée variait d'un rapport de 1 à 8, et celles de la voie intraveineuse d'un rapport de 1 à 3. Ces résultats suggèrent un recueil non-standardisé des données, et ne seront pas présentés.

Concernant le temps nécessaire à l'administration du produit (*treatment room*), la quasi-totalité des évaluations a été effectuée par des infirmières (*nurse*). La durée médiane d'administration de la voie sous-cutanée a été comprise entre 7 et 8 minutes, pour l'ensemble des 6 cycles. La durée médiane d'administration de la voie intraveineuse a été comprise entre 60 et 150 minutes, pour l'ensemble des 6 cycles.

Le caractère ouvert de l'étude et le recours à une auto-évaluation, sont susceptibles d'avoir introduit un biais de mesure. Compte-tenu de cette limite, ces résultats doivent être considérés comme purement exploratoires, et non démonstratifs.

#### ► Critères de jugement secondaires : qualité de vie

Etant donné le caractère ouvert de l'étude, et l'analyse purement descriptive effectuée, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.

**Il convient de rappeler que l'étude PHRANCESCA s'est limitée à l'analyse des données chez des patients ayant un cancer du sein non-métastatique, en situation adjuvante, sans chimiothérapie associée. L'extrapolation des résultats à toute autre situation clinique (métastatique, néo/adjuvante en association à une chimiothérapie) ne peut donc pas être assurée.**

## 07.3 Tolérance

Note : le résumé des caractéristiques du produit de HERCEPTIN (trastuzumab), par voie sous-cutanée (SC) et par voie intraveineuse (IV) recommande que les patients soient surveillés pendant six heures suite à la première injection/perfusion et pendant deux heures après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration<sup>9</sup>.

Dans l'étude FEDERICA, la surveillance recommandée pour l'HERCEPTIN (trastuzumab) a été de 30 minutes, que ce soit pour la forme IV ou la forme SC dans le groupe contrôle. Dans l'étude PHRANCESCA, la surveillance recommandée pour l'HERCEPTIN (trastuzumab) par voie IV a été de 60 minutes après la première injection, et de 30 minutes pour les injections suivantes. Les recommandations de surveillance des études FEDERICA et PHRANCESCA, pour l'administration de l'HERCEPTIN (trastuzumab), semblent donc différentes de celles préconisées dans l'AMM.

<sup>9</sup> HERCEPTIN – Résumé des caractéristiques du produit. Disponible en ligne : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf) (consulté le 19/02/2021)

Dans le résumé des caractéristiques du produit de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), une période d'observation de 30 minutes après la fin de l'administration de la dose de charge, et de 15 minutes après la fin de l'administration de la dose d'entretien est recommandée.

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude FEDERICA

La population de tolérance a inclus 500 patients : 252 patients dans le groupe pertuzumab/trastuzumab par voie intraveineuse (IV) et 248 patients dans le groupe pertuzumab/trastuzumab par voie sous-cutanée (SC).

Au total, 48% des patients ont reçu le protocole dose-dense doxorubicine + cyclophosphamide suivi par le paclitaxel, et 52% des patients ont reçu le protocole doxorubicine + cyclophosphamide suivi par le docétaxel.

La quasi-totalité des patients du groupe IV (99%) et du groupe SC (98%) ont reçu l'ensemble du traitement prévu par anthracycline (doxorubicine, cycle 1-4). La quasi-totalité des patients du groupe IV (>91%) et du groupe SC (>90%) ont reçu l'ensemble du traitement prévu par taxanes (paclitaxel et docétaxel).

La durée médiane de traitement (9,1 semaines, min-max : 0-18) et l'intensité de la dose médiane (100%), min-max : 22-116) de pertuzumab/trastuzumab a été identique entre les deux groupes de traitement.

La quasi-totalité des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) : 251 patients (>99%) dans le groupe IV et 248 patients (100%) dans le groupe SC.

Un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 18% des patients du groupe IV et 16% des patients du groupe SC.

Un EI de grades  $\geq 3$  a été rapporté chez 53% des patients du groupe IV et 49% des patients du groupe SC. Les EI de grade 3-4 les plus fréquents ont été les neutropénies (22% dans le groupe IV versus 21% dans le groupe SC), la diminution du nombre de neutrophiles (12% versus 11%), les neutropénies fébriles (6% versus 7%), les diarrhées (5% versus 7%) et la diminution du nombre de leucocytes (7% versus 4%).

Les EI les plus fréquents ( $\geq 30\%$  dans l'un des groupes) ont été l'alopecie (70% dans le groupe IV versus 77% dans le groupe SC), la nausée (60% versus 59%), la diarrhée (55% versus 59%), l'anémie (41% versus 34%) et l'asthénie (30% versus 29%).

Les réactions au site d'injection ont été rapportées chez 1% des patients du groupe IV et 13% des patients du groupe SC. Les réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 14% des patients du groupe IV et 4% des patients du groupe SC.

Un EI nécessitant l'arrêt définitif du traitement ciblant HER2 (pertuzumab/trastuzumab) a été rapporté chez 3% des patients du groupe IV et 2% des patients du groupe SC. Un EI nécessitant l'arrêt définitif de la chimiothérapie a été rapporté chez 9% des patients du groupe IV et 6% des patients du groupe SC.

Deux EI (<1%) conduisant au décès ont été rapportés (un par groupe). Le premier décès faisait suite à un sepsis d'origine probablement urinaire (uro culture positive à *K. pneumoniae*) chez une femme de 75 ans, randomisée dans le groupe IV. Elle avait pour antécédents une hypertension artérielle et un diabète. La patiente avait préalablement reçu 4 cycles de dose-dense doxorubicine + cyclophosphamide et 2 cycles de paclitaxel + pertuzumab/trastuzumab IV. Le sepsis a été diagnostiqué au 116<sup>ème</sup> jour de l'étude. La patiente est décédée au 151<sup>ème</sup> jour de l'étude. Le décès a été attribué par l'investigateur au trastuzumab IV, au pertuzumab IV et au paclitaxel (non lié au dose dense doxorubicine + cyclophosphamide).

Le second décès faisait suite à un infarctus du myocarde, survenu chez une femme de 81 ans, randomisée dans le groupe SC. Elle avait pour antécédents une hypertension artérielle et une maladie veineuse périphérique. Lors du screening, l'ECG était normal et l'échographie cardiaque estimait la FEVG à 58% sans anomalie de contraction segmentaire de la paroi. L'infarctus a été diagnostiqué au 25<sup>ème</sup> jour de l'étude, après avoir reçu 2 cycles de dose-dense de doxorubicine + cyclophosphamide. La patiente est décédée le jour même. L'infarctus a été attribué par l'investigateur à l'hypertension artérielle et au cancer du sein (non lié au dose dense doxorubicine + cyclophosphamide).

Une dysfonction cardiaque a été rapportée chez 16% des patients du groupe IV et 17% des patients du groupe SC. Une diminution de 10% de la valeur de la FEVG avec passage sous la 50% a été rapportée chez 3% des patients du groupe IV et 2% des patients du groupe SC.

L'EI d'intérêt : diminution asymptomatique de la FEVG nécessitant un traitement ou un arrêt de la thérapie ciblant HER2, a été rapporté chez 4% des patients du groupe IV et 2% des patients du groupe SC. Aucun EI d'intérêt d'insuffisance hépatique lié au traitement et de transmission d'un agent infectieux n'a été rapporté.

Concernant l'immunogénicité anti-pertuzumab : 3% des patients du groupe IV, et 5% des patients du groupe SC ont développé des anticorps anti-pertuzumab. Concernant l'immunogénicité anti-trastuzumab : <1% des patients du groupe IV, et 1% des patients du groupe SC ont développé des anticorps anti-trastuzumab. Pour le groupe SC, 1% des patients ont développé des anticorps anti-rHuPH20.

### **7.3.1.2 Etude CLEOPATRA**

L'analyse des résultats de tolérance de l'étude CLEOPATRA, effectuée par la Commission dans son avis du 24/07/2013, est rappelée ci-dessous.

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

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

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

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

### **7.3.1.3 Etude PHRANCESCA**

La population de tolérance a inclus 160 patients : 80 dans chaque groupe.

Tous les patients ont reçu l'ensemble des 3 cycles pertuzumab + trastuzumab par voie intraveineuse (IV) et l'ensemble des 3 cycles pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), au cours de la période de cross-over.

Suite à cette période, seuls 21 patients ont choisi de poursuivre avec la voie IV (médiane de 5 cycles supplémentaires), et 137 patients ont choisi de poursuivre avec la voie SC (médiane de 5 cycles supplémentaires).

Durant la phase de cross-over (6 cycles), la majorité des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) : 71% durant la période d'administration par voie IV et 75% durant la période d'administration par voie SC.

Les EI les plus fréquents durant la phase de cross-over ont été : lésion cutanée radio-induite (17% pendant l'administration IV et 11% pendant l'administration SC), réaction au site d'injection (1% et 23%), diarrhée (0% et 8%) et fatigue (6% et 6%).

Treize patients (8%) ont rapporté au moins un EI de grade 3. Il s'agissait majoritairement d'infections (4%).

Dix patients (6%) ont eu au moins un EI sévère. Les plus fréquents ont été l'infection liée au dispositif et la diminution de la fraction d'éjection (2 patients chacun).

Aucun EI d'issue fatale n'a été rapporté.

Au total, 2 patients (1%) ont arrêté définitivement le traitement de l'étude du fait d'un EI. Il s'agissait d'une diminution de la fraction d'éjection durant la phase cross-over (considérée comme liée à l'administration SC de pertuzumab + trastuzumab) ; et d'une rechute durant la phase post cross-over (considérée comme non liée au traitement).

Aucun EI d'intérêt d'insuffisance hépatique lié au traitement et de transmission d'un agent infectieux n'a été rapporté. Une diminution de la FEVG nécessitant un traitement ou un arrêt du médicament de l'étude a été rapporté chez 3 patients (2%) : 2 patients (1%) durant la phase IV et 1 patients (1%) durant la phase SC. Deux de ces diminutions de la FEVG ont été considérées comme sévères.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) (version 2.1 du 10/06/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Insuffisance cardiaque congestive/dysfonction du ventricule gauche - Réactions liées à l'administration
<b>Risques importants potentiels</b>	- Oligohydramnios - Manque d'efficacité liée à l'immunogénicité - Erreurs médicamenteuses (tolérances et efficacité altérées)
<b>Informations manquantes</b>	- Aucune

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), dans ses indications de :

- cancer du sein précoce, en association 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 ou dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence et,
- cancer du sein métastatique, en association 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,

repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III (FEDERICA) de non-infériorité sur des paramètres pharmacocinétiques et d'une étude de phase II (PHRANCESCA).

FEDERICA, une étude de non-infériorité, randomisée (1:1), en ouvert, a comparé l'association libre pertuzumab + trastuzumab par voie intraveineuse (IV), à l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), en 2 groupes parallèles.

Au total, 500 patients ont été randomisés : 252 dans le groupe IV et 248 dans le groupe SC. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 51 ans et plus de 99% des patients étaient des femmes. La majorité des patients étaient de stade II ou IIIA (80%) et avaient des récepteurs œstrogènes et/ou progestérone positifs (61%). En chimiothérapie néoadjuvante, 48% des patients ont reçu le schéma dose dense doxorubicine/cyclophosphamide, puis du paclitaxel ; et 52% des patients ont reçu le schéma doxorubicine/cyclophosphamide, puis du docétaxel.

Après les 4 premiers cycles de chimiothérapie néoadjuvante, les patients ont reçu 4 cycles de pertuzumab/trastuzumab par voie IV ou SC, en association au paclitaxel ou docétaxel (néoadjuvant).

Après la prise en charge chirurgicale, les patients recevaient durant 42 semaines (adjuvant, soit 14 cycles) l'association pertuzumab/trastuzumab par voie IV ou SC, sans chimiothérapie associée.

PHRANCESCA, une étude de phase II, randomisée, menée en ouvert, en deux groupes avec cross-over, a évalué la préférence des patients entre l'administration de pertuzumab + trastuzumab par voie IV et celle par voie SC, après 6 cycles en situation adjuvante.

Au total, 160 patientes ont été randomisées, après avoir reçu une chimiothérapie néoadjuvante associée au pertuzumab + trastuzumab par voie IV, et une prise en charge chirurgicale. Suite à la chirurgie, les patientes ont reçu le pertuzumab et le trastuzumab, en situation adjuvante sans chimiothérapie associée, par voie IV (3 cycles) et par voie SC (3 cycles), avec cross-over. Toutes les patientes étaient des femmes, d'âge médian de 47 ans.

Après la phase de cross-over (6 cycles), les patientes pouvaient choisir le mode d'administration du pertuzumab + trastuzumab (IV ou SC) pour le reste de la phase adjuvante.

### ► Efficacité

Dans l'étude FEDERICA, le critère de jugement principal a été évalué à la fin du cycle 7 (pré-dose du cycle 8), après 3 cycles de pertuzumab/trastuzumab en situation néoadjuvante. La non-infériorité de la concentration résiduelle à l'état d'équilibre ( $C_{\text{trough}}$ ) de pertuzumab, de l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie SC, a été démontrée par rapport à celle de l'association libre pertuzumab + trastuzumab, par voie IV. Le rapport  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  du pertuzumab a été de 1,22 [IC90% : 1,14-1,31]. La borne inférieure de l'IC90% a été supérieure à la limite de non-infériorité définie a priori : 0,8.

La non-infériorité a également été démontrée pour le trastuzumab (critère secondaire hiérarchisé). Le rapport  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  du trastuzumab a été de 1,33 [IC90% : 1,24-1,43]. La borne inférieure de l'IC90% a été supérieure à la limite de non-infériorité définie a priori : 0,8.

La proportion de patients ayant atteint une réponse pathologique complète totale a été similaire entre les deux groupes : 59,5% dans le groupe IV et 59,7% dans le groupe SC.

Aucune donnée concernant la phase adjuvante n'a été présentée, faute de recul suffisant au moment de l'analyse.

Aucune analyse de qualité de vie, ou de préférence des patients n'a été prévue dans l'étude FEDERICA.

Les résultats de la qualité de vie et de la préférence des patients, issus de l'étude PHRANCESCA, sont purement descriptifs, et exploratoires. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée de ces résultats.

### ► Tolérance

Le profil de tolérance a été comparable entre la voie d'administration SC et IV pour ces deux médicaments (pertuzumab et trastuzumab) hormis les réactions au site d'injection (rapportées chez 1% des patients du groupe IV et 13% des patients du groupe SC) et les réactions associées à la perfusion (rapportées chez 14% des patients du groupe IV et 4% des patients du groupe SC).

### ► Discussion

Au total, compte-tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude de phase III randomisée, en ouvert, ayant démontré la non-infériorité de l'association fixe pertuzumab + trastuzumab par voie sous-cutanée (SC), par rapport à l'association libre pertuzumab + trastuzumab par voie intraveineuse (IV), en termes de paramètres pharmacocinétiques :
  - rapport  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  du pertuzumab, au cycle 7 (pré-dose cycle 8), soit après 3 cycles d'association pertuzumab + trastuzumab en néoadjuvant (borne inférieure de l'IC90% supérieure à la valeur 0,8 définie a priori) ;
  - rapport  $C_{\text{trough SC}}/C_{\text{trough IV}}$  du pertuzumab, au cycle 7 (pré-dose cycle 8), soit après 3 cycles d'association pertuzumab + trastuzumab en néoadjuvant (borne inférieure de l'IC90% supérieure à la valeur 0,8 définie a priori) ;

- de l'extrapolation de ces données pharmacocinétiques, considérée comme acceptable aux autres indications de l'AMM : adjuvant et cancer du sein métastatique associé à une chimiothérapie ;
- de certaines limites méthodologiques :
  - absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie et des préférences des patients, en situation adjuvante, sans chimiothérapie associée ;
  - absence de données de qualité de vie ou de préférence des patients dans les autres indications de l'AMM : cancer du sein néoadjuvant/adjuvant et cancer du sein métastatique associés à une chimiothérapie ;
- du profil de tolérance, similaire à celui de l'association libre, et n'ayant pas mis en évidence de signal particulier

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles fondées sur une démonstration d'une non-infériorité de PHESGO, association fixe de trastuzumab et pertuzumab par rapport à l'utilisation libre de ces deux médicaments sur des paramètres pharmacocinétiques, il est attendu un impact en termes de morbi-mortalité pour cette spécialité du même ordre que celui apporté par ces deux médicaments en association libre. Toutefois, aucun impact sur la qualité de vie des patients n'a été démontré.

En conséquence, PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 07.5 Programme d'études

Aucune étude n'a été renseignée lors du dépôt du dossier.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

### Cancer du sein précoce

Le traitement d'un cancer du sein précoce peut reposer sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante et/ou adjuvante) et l'hormonothérapie, selon le type et le grade de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire axillaire et l'existence de récepteurs hormonaux.

En situation néoadjuvante comme adjuvante, le protocole le plus utilisé pour le cancer du sein HER2 positif précoce, repose sur une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes, associée à une thérapie ciblée par trastuzumab (avis de réévaluation de la Commission du 25/05/2016 : SMR important, ASMR IV (néoadjuvant) et ASMR II (adjuvant)).

Pour rappel, la Commission a considéré que le service médical rendu de PERJETA (pertuzumab), en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, était insuffisant en situation néoadjuvante et adjuvante, dans le traitement du cancer du sein précoce. (cf. Contexte). Par conséquent, PERJETA (pertuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces deux indications.

### **Place de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**Compte tenu de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du principe actif libre PERJETA (pertuzumab), dans ses deux indications de cancer du sein précoce, la Commission considère que PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, en association à une chimiothérapie, en situation néoadjuvante ou adjuvante, dans le traitement du cancer du sein précoce.**

### Cancer du sein métastatique

Dans le cancer du sein métastatique HER2 positif, il est primordial de maintenir une action anti-HER2 quelle que soit la ligne de traitement. En première ligne du cancer du sein métastatique, en cas de surexpression du HER2, le traitement repose sur une chimiothérapie à base de taxane en

association au trastuzumab (HERCEPTIN) et au pertuzumab (PERJETA) (avis de la Commission du 24/07/2013 : SMR important, ASMR III).

### **Place de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dans la stratégie thérapeutique :**

**La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), administrée par voie sous-cutanée, constitue une alternative à l'association libre des deux principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab), en première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **09.1 Service Médical Rendu**

#### **9.1.1 Cancer du sein précoce**

- ▶ Le cancer du sein précoce HER2 positif est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association fixe PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est identique à celui de l'association libre PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab) : faible dans les 2 indications du cancer du sein précoce, en néoadjuvant et en adjuvant.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ PHESGO n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, en association à une chimiothérapie, en situation néoadjuvante ou adjuvante, dans le traitement du cancer du sein précoce.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert ,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin partiellement couvert identifié en raison de l'absence d'intérêt du principe actif PERJETA (pertuzumab) en situation néoadjuvante et adjuvante dans le cancer du sein précoce HER2 positif,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

#### **9.1.2 Cancer du sein métastatique**

- ▶ Le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de l'association libre PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est identique à celui de l'association libre PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab) : important en association au docétaxel.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Il s'agit d'un traitement de première intention.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
  - du besoin médical partiellement couvert,
  - de l'absence de réponse au besoin partiellement couvert identifié en raison d'une non-infériorité démontrée sur les paramètres pharmacocinétiques et de l'absence de donnée robuste de qualité de vie,
  - de l'absence de données permettant d'évaluer un éventuel impact de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) sur le parcours de soin et/ou de vie ainsi que sur l'organisation des soins, dans le cancer localement récidivant ou métastatique,
- PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), est :**

- **important, en association 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 ;**
- **insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association 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 » et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.**

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

### **Dans le périmètre du remboursement :**

**La spécialité PHESGO (pertuzumab/trastuzumab), administrée par voie sous-cutanée, est une association fixe de deux principes actifs déjà disponibles isolément : PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab).**

**En conséquence, PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association libre PERJETA (pertuzumab) et HERCEPTIN (trastuzumab).**

### **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

**Sans objet.**

## 09.3 Population cible

La population cible de la nouvelle association fixe PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) est strictement superposable à celle de l'association libre PERJETA (pertuzumab) + HERCEPTIN (trastuzumab).

Cette population est représentée par :

- les patients atteints d'un cancer du sein HER2+ localement avancé, inflammatoire, ou au stade précoce avec un risque élevé de récurrence, traités en néoadjuvant, en association à une chimiothérapie
- les patients atteints d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce avec un risque élevé de récurrence, traités en adjuvant, en association à une chimiothérapie
- les patients atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique ou localement récidivant, n'ayant pas reçu de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique, traitées en association au docétaxel

### **Cancer du sein précoce HER2+**

- ▶ Adjuvant : sans objet.
- ▶ Néoadjuvant : sans objet.

### **Cancer du sein métastatique HER2+**

En 2018, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 459 en France métropolitaine<sup>5</sup>. Environ 5% seraient diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, soit 2 923 cas. La surexpression d'HER2 concernait jusqu'à 20% des patients<sup>10</sup>, soit 585 cas.

Dans l'avis du 24/07/2013 de PERJETA (pertuzumab), concernant l'indication similaire, il avait été estimé que 1 250 patients récidivaient chaque année après un traitement adjuvant (récurrence métastatique ou locale non résécable).

**La population cible de PHESGO (pertuzumab/trastuzumab) dans cette indication peut être estimée à 1 835 patients par an.**

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 2 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>PHESGO 1 200 mg/600 mg, solution pour injection</u> 1 flacon (CIP : 34009 550 790 2 6) <u>PHESGO 600 mg/600 mg, solution pour injection</u> 1 flacon (CIP : 34009 550 790 3 3)
<b>Demandeur</b>	ROCHE SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 21 décembre 2020
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Liste en sus Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01XY02

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire