

MONOGRAPHIE

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr PHESGO®

injection de pertuzumab et de trastuzumab

Solution stérile, 80 mg/ml de pertuzumab (1 200 mg) et 40 mg/ml de trastuzumab (600 mg)

Solution stérile, 60 mg/ml de pertuzumab (600 mg) et 60 mg/ml de trastuzumab (600 mg)

Pour injection sous-cutanée

Norme reconnue

Code ATC : L01XY

Antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
CANADA

Date d'autorisation initiale :
1^{er} mars 2021

Date de révision :
5 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 254251

PHESGO® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

PERJETA® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

HERCEPTIN® est une marque déposée de Genentech, Inc., utilisée sous licence.

© 2013–2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications, Cancer du sein au stade précoce	12/2021
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Posologie recommandée	12/2021
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive – Fertilité	12/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	14

8.1	Aperçu des réactions indésirables	14
8.2	Réactions indésirables observées au cours des études cliniques	15
8.4	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	39
8.5	Réactions indésirables observées après la commercialisation.....	44
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	44
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	44
9.3	Interactions médicament-comportement	45
9.4	Interactions médicament-médicament	45
9.5	Interactions médicament-aliment	45
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	45
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	45
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	45
10.1	Mode d'action.....	45
10.2	Pharmacodynamie	46
10.3	Pharmacocinétique	46
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	50
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	50
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	51
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
14	ESSAIS CLINIQUES	52
14.1	Méthodes et données démographiques des études.....	52
14.2	Résultats des études	59
14.4	Immunogénicité	68
15	MICROBIOLOGIE	69
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	69
17	MONOGRAPHIES DE SOUTIEN	71
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	72

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- Cancer du sein au stade précoce

PHESGO (pertuzumab et trastuzumab), en association avec une chimiothérapie, est indiqué pour :

- le traitement néoadjuvant des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce (d'un diamètre > 2 cm ou avec atteinte ganglionnaire) surexprimant HER2;
- le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 avec atteinte des ganglions lymphatiques et/ou à récepteurs hormonaux négatifs.

- Cancer du sein métastatique

PHESGO est indiqué en association avec le docétaxel pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 n'ayant jamais reçu d'agent anti-HER2 ni de chimiothérapie pour traiter des métastases.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucun ajustement posologique de PHESGO n'est requis chez les patients de 65 ans ou plus (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

- PHESGO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Pour de plus amples renseignements sur les contre-indications du docétaxel, veuillez consulter la monographie de ce médicament.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Dysfonctionnement ventriculaire gauche** : PHESGO peut entraîner une insuffisance cardiaque clinique ou subclinique se manifestant sous la forme d'une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ou d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Il faut évaluer la fonction cardiaque avant et pendant le traitement, et arrêter le traitement par PHESGO en cas de diminution cliniquement significative confirmée de la fonction ventriculaire gauche (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).
- **Toxicité embryonnaire et fœtale** : l'exposition à PHESGO peut mener à la mort embryonnaire ou fœtale, ou à des anomalies congénitales. Il faut avertir les patients de ces risques et de la nécessité d'une contraception efficace (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1. Populations particulières, 7.1.1. Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Sélection des patients**

Les patients traités par PHESGO doivent être porteurs d'une tumeur surexprimant HER2, la surexpression étant définie par un score de 3+ selon l'immunohistochimie (IHC) ou un ratio de $\geq 2,0$ selon l'hybridation *in situ* (ISH), d'après un test validé.

Pour obtenir des résultats précis et reproductibles, les tests doivent être réalisés dans un laboratoire qui peut assurer la validation des procédures de test. Pour des instructions complètes sur la réalisation et l'interprétation des tests, veuillez vous reporter aux prospectus d'emballage des tests du statut HER2 validés.

- **PHESGO doit être administré par voie sous-cutanée, dans la cuisse uniquement. Il ne faut pas l'administrer par voie intraveineuse.**
- **La posologie et les directives d'administration de PHESGO sont différentes de celles du pertuzumab intraveineux, du trastuzumab intraveineux et du trastuzumab sous-cutané administrés individuellement.**
- **Les patients qui reçoivent actuellement un traitement par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse peuvent passer à PHESGO (et vice-versa).**

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

Cancer du sein métastatique et au stade précoce

Pour connaître les recommandations relatives à la posologie de PHESGO dans le traitement du cancer du sein métastatique et au stade précoce, reportez-vous au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Posologie recommandée et administration de PHESGO

	Dose (quel que soit le poids corporel)	Durée approximative de l'injection sous-cutanée	Durée de la période d'observation^{a,b}
Dose d'attaque	1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab dans une fiole de 20 ml	8 minutes	30 minutes
Dose d'entretien (toutes les 3 semaines)	600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab dans une fiole de 15 ml	5 minutes	15 minutes

^a Il faut surveiller toute réaction à l'injection et toute réaction d'hypersensibilité chez le patient.

^b La période d'observation doit commencer après l'administration de PHESGO et s'achever avant toute administration subséquente d'une chimiothérapie.

Dans le cas des patients recevant le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse et chez qui moins de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière dose, PHESGO doit être administré à la dose d'entretien, soit 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab, puis toutes les 3 semaines par la suite. Dans le cas des patients recevant le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse et chez qui 6 semaines ou plus se sont écoulées depuis la dernière dose, une dose d'attaque de PHESGO, soit 1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab, doit d'abord être administrée; par la suite, une dose d'entretien, soit 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab, doit être administrée toutes les 3 semaines.

Il faut faire une rotation des points d'injection entre les cuisses droite et gauche uniquement. L'injection doit se faire à au moins 2,5 cm (1 pouce) de la précédente, sur une peau saine, et jamais dans une région où la peau est rouge, sensible ou indurée, ou sur une ecchymose. Il ne faut pas diviser la dose entre deux seringues ou entre deux points d'injection. Durant le traitement par PHESGO, il est préférable d'administrer les autres médicaments pour injection sous-cutanée à des points différents.

Chez les patients qui reçoivent un taxane, PHESGO doit être administré avant ce dernier. La dose initiale recommandée de docétaxel, lorsque ce dernier est administré avec PHESGO, est de 75 mg/m².

Dans les cas où un schéma à base de carboplatine est utilisé, la dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² durant tout le traitement (pas d'augmentation de la dose).

Chez les patients qui reçoivent un traitement à base d'anthracycline, PHESGO doit être administré après la fin de ce traitement.

Traitement néoadjuvant du cancer du sein au stade précoce

Pour le traitement néoadjuvant (avant une chirurgie), il est recommandé d'administrer de 3 à 6 cycles de traitement par PHESGO selon le schéma choisi en association avec une chimiothérapie.

PHESGO doit être administré toutes les 3 semaines pendant 3 à 6 cycles dans le cadre de l'un des schémas thérapeutiques suivants contre le cancer du sein au stade précoce :

- Quatre cycles préopératoires de PHESGO en association avec le docétaxel (à 75 mg/m², avec la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 100 mg/m², à la discrétion du médecin, si la dose initiale est bien tolérée), administrés toutes les 3 semaines, suivis de 3 cycles postopératoires de 5-fluorouracile (à 600 mg/m²), d'épirubicine (à 90 mg/m²) et de cyclophosphamide (à 600 mg/m²) (schéma FEC), administrés toutes les 3 semaines, comme lors de l'essai NEOSPHERE.
- Trois ou quatre cycles préopératoires du schéma FEC seul (F : 500 mg/m²; E : 100 mg/m²; C : 600 mg/m²), administrés toutes les 3 semaines, suivis de 3 ou 4 cycles préopératoires de PHESGO en association avec le docétaxel (à 75 mg/m², avec la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 100 mg/m², à la discrétion du médecin, si la dose initiale est bien tolérée), administrés toutes les 3 semaines, comme lors des essais TRYPHAENA et BERENICE, respectivement.
- Six cycles préopératoires de PHESGO en association avec le docétaxel (à 75 mg/m²; l'augmentation de la dose de docétaxel au-delà de 75 mg/m² est déconseillée) et le carboplatine (ASC 6), administrés toutes les 3 semaines, comme lors de l'essai TRYPHAENA.
- Quatre cycles préopératoires du schéma à forte dose de doxorubicine et de cyclophosphamide (ddAC) seul (A : 60 mg/m²; C : 600 mg/m²), administrés toutes les 2 semaines, suivis de 4 cycles préopératoires de PHESGO, administrés toutes les 3 semaines, en association avec le paclitaxel (à 80 mg/m²), administré chaque semaine pendant 12 semaines, comme lors des essais BERENICE et FeDeriCa.
- Quatre cycles préopératoires du schéma de doxorubicine et de cyclophosphamide (AC) seul (A : 60 mg/m²; C : 600 mg/m²), administrés toutes les 3 semaines, suivis de 4 cycles préopératoires de PHESGO en association avec le docétaxel (à 75 mg/m², avec la possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 100 mg/m² aux cycles subséquents), administrés toutes les 3 semaines, comme lors de l'essai FeDeriCa.

Les patients qui commencent le traitement néoadjuvant par PHESGO peuvent, à la discrétion du médecin, continuer de recevoir PHESGO comme traitement adjuvant jusqu'à ce qu'une année de traitement soit écoulée (maximum de 18 cycles).

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

Pour le traitement adjuvant (après une intervention chirurgicale), PHESGO doit être administré pendant un total de 1 an (maximum de 18 cycles ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou la survenue d'un effet toxique non maîtrisable, selon la première de ces éventualités), dans le cadre d'un plan complet de prise en charge du cancer du sein au stade précoce, incluant une chimiothérapie standard à base de taxane ou d'anthracycline. Le traitement par PHESGO doit être administré à compter du jour 1 du premier cycle de chimiothérapie à base de taxane et poursuivi même si la chimiothérapie est interrompue (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Cancer du sein métastatique

PHESGO doit être administré en association avec le docétaxel jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'un effet toxique non maîtrisable. Le traitement par PHESGO peut être poursuivi même si le traitement par le docétaxel est interrompu.

Ajustement posologique

Aucune réduction de la dose de PHESGO n'est recommandée.

Pour modifier la posologie d'une chimiothérapie, consulter la monographie pertinente.

On peut poursuivre le traitement durant les périodes de myélosuppression réversible provoquée par la chimiothérapie, mais il faut rechercher attentivement les complications de la neutropénie pendant ces périodes. Pour les ajustements posologiques du docétaxel, voir la monographie de ce dernier. La dose de docétaxel a dû être réduite pour environ 25 % des patients des deux groupes de traitement de l'essai pivot CLEOPATRA.

Réactions à l'injection

Il faut ralentir ou interrompre l'injection si le patient présente des symptômes liés à l'injection (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypersensibilité/anaphylaxie

Il faut arrêter immédiatement et définitivement l'injection si le patient présente une réaction d'hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour les recommandations posologiques en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucun ajustement posologique de PHESGO n'est requis chez les patients de 65 ans ou plus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale : l'innocuité et l'efficacité de PHESGO n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : l'innocuité et l'efficacité de PHESGO n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune recommandation ne peut être formulée quant à la posologie de PHESGO (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

4.4 Administration

Préparation pour l'administration : le traitement par PHESGO doit être administré uniquement sous la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement du cancer.

Pour éviter les erreurs de médication, il est important de vérifier l'étiquette des fioles pour s'assurer que le médicament préparé et administré est bien PHESGO.

Administration : PHESGO doit être administré par voie sous-cutanée, dans la cuisse uniquement. Il ne faut pas l'administrer par voie intraveineuse.

4.5 Dose oubliée

Si l'intervalle entre deux doses consécutives est de moins de six semaines, la dose d'entretien de PHESGO, soit 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab, doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre la prochaine dose prévue.

Si l'intervalle entre deux injections consécutives est de six semaines ou plus, la dose d'attaque, soit 1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab, doit être administrée de nouveau, suivie de la dose d'entretien, soit 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab, toutes les trois semaines par la suite.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de PHESGO n'a été signalé pendant les essais cliniques chez l'humain. La plus forte dose de PHESGO testée est la dose d'attaque (1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab).

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée (s.c.)	Dose d'attaque : solution stérile, 1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab	α,α -tréhalose dihydraté, hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20), L-histidine, L-méthionine, monochlorhydrate monohydraté de L-histidine, polysorbate 20, sucrose
	Dose d'entretien : solution stérile, 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab	

Dose d'attaque : solution stérile composée de 1 200 mg (80 mg/ml) de pertuzumab et de 600 mg (40 mg/ml) de trastuzumab dans une fiole de 20 ml à usage unique permettant d'administrer 15 ml de solution par injection sous-cutanée

Dose d'entretien : solution stérile composée de 600 mg (60 mg/ml) de pertuzumab et de 600 mg (60 mg/ml) de trastuzumab dans une fiole de 15 ml à usage unique permettant d'administrer 10 ml de solution par injection sous-cutanée

PHESGO (pertuzumab et trastuzumab) pour injection est une solution claire à opalescente, incolore à légèrement brunâtre, offerte en fioles stériles non pyrogènes à usage unique, sans agent de conservation, pour administration sous-cutanée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Appareil cardiovasculaire

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

Une diminution de la FEVG a été signalée à l'emploi de médicaments qui bloquent l'activité de HER2, y compris PHESGO, et des préparations intraveineuses de pertuzumab et de trastuzumab. Dans les études cliniques sur le pertuzumab intraveineux en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie, l'incidence d'un dysfonctionnement ventriculaire gauche systolique symptomatique (insuffisance cardiaque congestive) a été plus élevée chez les patients traités par le pertuzumab en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie que chez ceux ayant reçu le trastuzumab et une chimiothérapie. Les patients qui ont déjà reçu des anthracyclines ou une radiothérapie dans la région thoracique pourraient présenter un risque accru de diminution de la FEVG d'après les études menées sur le pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie. La majorité des cas d'insuffisance cardiaque symptomatique signalés sont survenus chez des patients qui avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

PHESGO et/ou le pertuzumab et le trastuzumab administrés par voie intraveineuse n'ont pas été étudiés dans les cas suivants : FEVG < 55 % (cancer du sein au stade précoce) ou < 50 % (cancer du sein métastatique) avant le traitement; antécédents d'insuffisance cardiaque congestive; états susceptibles d'altérer la fonction ventriculaire gauche, comme une hypertension non maîtrisée, un infarctus myocardique récent, une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement ou une exposition cumulative préalable à une anthracycline dépassant 360 mg/m² de doxorubicine ou l'équivalent.

Avant l'instauration d'un traitement par le pertuzumab et le trastuzumab, il faut soumettre tous les candidats à une évaluation cardiaque initiale approfondie, notamment les antécédents, un examen physique, un électrocardiogramme (ECG) de même que soit une échocardiographie en 2 dimensions, soit une ventriculographie isotopique pour s'assurer que la FEVG se trouve dans les limites des valeurs normales. Une considération rigoureuse des risques et des bienfaits doit guider la décision d'amorcer le traitement par le pertuzumab et le trastuzumab. Des évaluations cardiaques, comme l'évaluation initiale, doivent être réalisées à intervalles réguliers (voir le [Tableau 3](#) ci-après). Si la FEVG a diminué comme indiqué au [Tableau 3](#) et ne s'est pas améliorée, ou si elle a baissé davantage lors d'une évaluation subséquente, il est fortement conseillé d'arrêter l'administration de PHESGO, à moins que les

bienfaits escomptés pour le patient l'emportent sur les risques. Après l'arrêt du traitement, des évaluations cardiaques doivent être effectuées tous les 6 mois, et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de PHESGO.

Tableau 3 **Recommandations posologiques en cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche**

	FEVG avant le traitement	Surveiller la FEVG toutes les...	Interrompre l'administration de PHESGO pendant au moins 3 semaines en cas de baisse de la FEVG...	Reprendre l'administration de PHESGO après 3 semaines si la FEVG est revenue à...
Cancer du sein métastatique^a	≥ 50 %	12 semaines environ	Soit	Soit
			< 40 %	40–45 % avec une baisse ≥ 10 % p/r à la FEVG avant le traitement
Cancer du sein au stade précoce	≥ 55 % ^b	12 semaines environ (une fois pendant le traitement néoadjuvant)	< 50 % avec une baisse ≥ 10 % p/r à la FEVG avant le traitement	Soit
				≥ 50 %

p/r = par rapport

^a D'après les données sur le pertuzumab intraveineux (étude CLEOPATRA)

^b Chez les patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline, une FEVG ≥ 50 % est requise au terme de cette chimiothérapie, avant l'amorce du traitement par PHESGO.

Dépendance et tolérance

Il n'y a pas de données probantes voulant que PHESGO soit associé à un risque d'abus ou de pharmacodépendance.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

PHESGO exerce une influence mineure sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Des réactions à l'injection et des étourdissements peuvent survenir pendant le traitement par PHESGO (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Appareil digestif

PHESGO peut provoquer une diarrhée grave (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les patients âgés (≥ 65 ans) présentent un risque plus élevé de diarrhée que les patients plus jeunes (< 65 ans). En cas de survenue d'une diarrhée grave, un traitement antidiarrhéique doit être instauré et l'interruption du traitement par PHESGO doit être envisagée en l'absence d'atténuation de la diarrhée. Une fois la diarrhée maîtrisée, le traitement par PHESGO peut être réinstauré.

Système sanguin

Neutropénie fébrile

Les patients recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel courent un risque accru de neutropénie fébrile par rapport aux patients sous placebo, trastuzumab et docétaxel, surtout au cours des 3 premiers cycles de traitement (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Comme la numération de neutrophiles minimale était similaire dans les groupes sous pertuzumab et sous placebo, l'incidence accrue de neutropénie fébrile chez les patients recevant le pertuzumab pourrait être attribuable à la plus forte incidence de mucosite et de diarrhée chez ces patients. Le traitement symptomatique de la mucosite et de la diarrhée est à envisager.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

Il y a lieu d'observer étroitement les patients à la recherche de réactions d'hypersensibilité. Bien qu'aucune réaction d'hypersensibilité grave, y compris l'anaphylaxie et des manifestations causant le décès, n'ait été observée chez les patients traités par PHESGO, la prudence s'impose dans la mesure où ce type de manifestations a été associé au pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Des médicaments servant à traiter de telles réactions, ainsi que de l'équipement d'urgence, doivent toujours être disponibles pour une utilisation immédiate. Il faut mettre fin de façon permanente au traitement par PHESGO en cas de réactions d'hypersensibilité de grade 4 selon les Critères de terminologie standards pour les manifestations indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI) (anaphylaxie), de bronchospasme ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë. PHESGO est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue au pertuzumab, au trastuzumab ou à l'un de ses excipients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Réactions à l'injection/à la perfusion

PHESGO a été associé à des réactions à l'injection, définies comme toute réaction générale caractérisée par des symptômes tels que la fièvre, les frissons, la céphalée, mettant vraisemblablement en cause la libération de cytokines dans les 24 heures suivant l'administration de PHESGO. Il est recommandé de surveiller étroitement le patient durant l'administration de PHESGO, et pendant les 30 minutes suivant l'administration de la dose d'attaque et les 15 minutes suivant l'administration de la dose d'entretien. En cas de réaction importante à l'injection, ralentir ou interrompre l'injection et administrer le traitement médical approprié. Les patients doivent se prêter à des évaluations et à un suivi rigoureux jusqu'à ce que les signes et symptômes aient entièrement disparu. L'arrêt définitif du traitement est à envisager en cas de réaction sévère à l'injection. Le jugement clinique doit se baser sur l'intensité de la réaction et la réponse obtenue au traitement de cette dernière (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Bien qu'aucune issue fatale n'ait été observée à la suite d'une réaction à l'injection de PHESGO, la prudence est de mise, car des réactions mortelles à la perfusion ont été associées au

pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab intraveineux et une chimiothérapie.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

On ne dispose pas de données cliniques relativement aux effets possibles de PHESGO sur la fertilité.

Aucune étude sur la fertilité chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer les effets de PHESGO. Aucune étude sur la fertilité chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer l'effet du pertuzumab.

Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles n'a été observé lors des études sur la toxicité de doses multiples d'une durée maximale de 6 mois menées chez le macaque de Buffon (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les études de reproduction menées chez des macaques de Buffon exposés au trastuzumab n'ont mis en évidence aucun signe de trouble de la fertilité chez les femelles (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

- **Contraception**

Les femmes aptes à procréer, y compris les partenaires des patients de sexe masculin, doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement par PHESGO ainsi que durant les sept mois suivant l'administration de la dernière dose de PHESGO.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique n'a été réalisée sur PHESGO chez la femme enceinte.

Selon les études chez l'animal, PHESGO peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Les effets de PHESGO s'étendent probablement sur tous les trimestres de la grossesse. Il y a lieu d'aviser les femmes qui conçoivent du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Si une femme enceinte est traitée par PHESGO ou si une patiente conçoit pendant le traitement par PHESGO ou au cours des sept mois suivant l'administration de la dernière dose de PHESGO, il est souhaitable qu'elle fasse l'objet d'un suivi étroit par une équipe pluridisciplinaire.

Il faut surveiller la survenue d'un oligohydramnios chez les patientes qui conçoivent au cours du traitement par PHESGO. En cas d'oligohydramnios, effectuer les tests fœtaux qui s'imposent en fonction de l'âge gestationnel et conformément aux normes de soins communautaire. On ignore l'efficacité de l'hydratation intraveineuse dans la prise en charge de l'oligohydramnios attribuable à l'exposition à PHESGO.

L'administration intraveineuse de pertuzumab à des macaques de Buffon pendant l'organogenèse a entraîné l'oligohydramnios, un retard du développement rénal et la mort embryonnaire ou fœtale. Depuis la commercialisation du trastuzumab, des cas d'altération de la croissance rénale et/ou de la fonction rénale du fœtus associés à un oligohydramnios, dont certains se sont traduits par une hypoplasie pulmonaire ayant entraîné la mort du fœtus, ont été signalés chez des femmes enceintes.

Travail et accouchement

L'innocuité de PHESGO pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Comme les IgG humaines passent dans le lait maternel et que le risque d'absorption et d'effets délétères chez le nourrisson est inconnu, il faut aviser les femmes de ne pas allaiter durant le traitement par PHESGO et pendant les sept mois suivant l'administration de la dernière dose de PHESGO.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

De façon générale, aucune différence n'a été observée quant à l'innocuité de PHESGO chez les patients de 65 ans ou plus (n = 26) et les patients de moins de 65 ans (n = 222). Les données sur les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées (n = 4).

La fréquence des manifestations indésirables (tous grades confondus) suivantes a néanmoins été plus élevée d'au moins 5 % chez les patients traités par le pertuzumab intraveineux en association avec le trastuzumab qui étaient âgés de 65 ans ou plus comparativement à ceux âgés de moins de 65 ans : perte d'appétit diminué, anémie, perte de poids, asthénie, dysgueusie, neuropathie périphérique, hypomagnésémie et diarrhée.

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

L'innocuité de PHESGO a été établie dans le cadre de l'étude WO40324 (FEDERICA) menée chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2. L'innocuité de PHESGO en association avec une chimiothérapie a été généralement comparable à celle du pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie.

Étude WO40324 (FEDERICA)

Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 qui ont reçu PHESGO par voie sous-cutanée (n = 248) ou du pertuzumab et du trastuzumab par voie intraveineuse (n = 252), en association avec une chimiothérapie, les réactions indésirables très fréquentes (> 10 %) ont été l'alopécie, l'éruption cutanée, la sécheresse cutanée, les nausées, la diarrhée, la stomatite, la constipation, les vomissements, la dyspepsie, l'asthénie, la fatigue, l'inflammation muqueuse, la pyrexie, les céphalées, la dysgueusie, la neuropathie sensorielle périphérique, la neuropathie périphérique, l'anémie, la neutropénie, la leucopénie, les neutrophiles diminués, l'alanine aminotransférase augmentée, l'aspartate aminotransférase augmentée, les globules blancs diminués, la myalgie, l'arthralgie, la toux, l'épistaxis, l'appétit diminué, la douleur lors d'une intervention, les réactions à la perfusion et l'insomnie.

Les réactions indésirables de grade 3 ou 4 ($\geq 2\%$) selon la version 4 des CTCAE du NCI ont été la neutropénie, les neutrophiles diminués, les globules blancs diminués, la diarrhée, l'anémie, la leucopénie, la neutropénie fébrile, les nausées, la fatigue, l'asthénie et la neuropathie périphérique.

Les manifestations indésirables graves fréquentes ($\geq 1\%$) signalées chez les patients traités par PHESGO ou par le pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab ont été la neutropénie fébrile, la pyrexie, la neutropénie, la septicémie neutropénique, les réactions à la perfusion et les neutrophiles diminués. Les manifestations indésirables graves ont touché de façon égale le groupe traité par PHESGO et le groupe traité par le pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab.

Les réactions indésirables au médicament suivantes ont été signalées plus fréquemment ($\geq 2\%$) avec PHESGO qu'avec le pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab : alopecie (77 % vs 70,2 %), diarrhée (57,7 % vs 53,6 %), réaction au point d'injection (6,9 % vs 0,4 %), myalgie (19 % vs 5,9 %), dyspnée (9,3 % vs 4 %), fatigue (25,8 % vs 21,8 %) et réaction à la perfusion (3,6 % vs 13,9 %).

L'incidence de la diarrhée, tous grades confondus, a été de 55,6 % lorsqu'une chimiothérapie a été administrée avec le traitement ciblé (57,7 % dans le groupe PHESGO vs 53,6 % dans le groupe pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse). La durée médiane de la diarrhée tous grades confondus a été de 6 jours dans le groupe PHESGO et de 5 jours dans le groupe pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse. La durée médiane de la diarrhée de grade ≥ 3 a été de 14 jours dans le groupe PHESGO et de 5 jours dans le groupe pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse. Un patient a dû être hospitalisé pour une diarrhée considérée comme une manifestation indésirable grave dans le groupe PHESGO, comparativement à 2 patients dans le groupe pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse.

Des réactions indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif d'une des composantes du traitement à l'étude sont survenues chez 10,3 % des patients traités par le pertuzumab (intraveineux) et par le trastuzumab (intraveineux ou sous-cutané), et chez 6,9 % des patients traités par PHESGO. Les réactions indésirables qui ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par PHESGO ont été la fraction d'éjection diminuée, l'insuffisance cardiaque, la pneumonite, la fibrose pulmonaire, l'appendicite et les réactions à la perfusion, toutes survenues chez un patient dans le groupe traité par PHESGO.

8.2 Réactions indésirables observées au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des réactions indésirables aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Cancer du sein au stade précoce — étude WO40324 (FEDERICA)

Le profil d'innocuité de PHESGO a été évalué dans l'étude WO40324 (FEDERICA) au cours de laquelle des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2 ont reçu PHESGO par voie sous-cutanée (n = 248) ou du pertuzumab et du trastuzumab par voie intraveineuse (n = 252), en association avec une chimiothérapie. La durée médiane du traitement à l'étude a été de 24,1 semaines

dans le groupe PHESGO et de 24,0 semaines dans le groupe pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse. Aucune réduction de la dose de PHESGO ni de la dose de pertuzumab et de trastuzumab par voie intraveineuse n'était autorisée.

Les réactions indésirables au médicament signalées chez ≥ 2 % des patients traités par PHESGO ou par le pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab sont indiquées ci-après (voir le [Tableau 4](#)).

Tableau 4 Réactions indésirables au médicament (incidence ≥ 2 %) signalées dans l'étude WO40324 (FEDERICA)

Classification par système ou organe / terme privilégié	PHESGO n = 248		Pertuzumab intraveineux + trastuzumab intraveineux n = 252	
	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grades 3-4 n (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	191 (77,0)	1 (0,4)	177 (70,2)	1 (0,4)
Sécheresse cutanée	31 (12,5)	1 (0,4)	27 (10,7)	0
Éruption cutanée	26 (10,5)	1 (0,4)	39 (15,5)	0
Érythème	10 (4,0)	0	8 (3,2)	0
Dermatite	10 (4,0)	0	3 (1,2)	0
Trouble unguéal*	48 (19,4)	1 (0,4)	38 (15,1)	1 (0,4)
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	15 (6,0)	2 (0,8)	12 (4,8)	1 (0,4)
Prurit	4 (1,6)	0	12 (4,8)	1 (0,4)
Éruption cutanée maculopapulaire	5 (2,0)	0	4 (1,6)	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	145 (58,5)	5 (2,0)	151 (59,9)	4 (1,6)
Diarrhée	143 (57,7)	17 (6,9)	135 (53,6)	10 (4,0)
Stomatite	61 (24,6)	2 (0,8)	60 (23,8)	2 (0,8)
Constipation	54 (21,8)	0	51 (20,2)	0
Vomissements	46 (18,5)	2 (0,8)	45 (17,9)	3 (1,2)
Dyspepsie*	62 (25,0)	1 (0,4)	51 (20,2)	0
Hémorroïdes	20 (8,1)	0	9 (3,6)	0
Reflux gastro-œsophagien	11 (4,4)	0	9 (3,6)	0
Ulcération buccale*	14 (5,6)	0	10 (4,0)	0
Bouche sèche	3 (1,2)	1 (0,4)	6 (2,4)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Asthénie	70 (28,2)	1 (0,4)	73 (29,0)	5 (2,0)
Fatigue	64 (25,8)	5 (2,0)	55 (21,8)	5 (2,0)

Classification par système ou organe / terme privilégié	PHESGO		Pertuzumab intraveineux + trastuzumab intraveineux	
	n = 248		n = 252	
Inflammation muqueuse	36 (14,5)	2 (0,8)	49 (19,4)	3 (1,2)
Réaction au site d'injection	17 (6,9)	0	1 (0,4)	0
Pyrexie	27 (10,9)	0	38 (15,1)	1 (0,4)
Œdème périphérique	15 (6,0)	0	17 (6,7)	0,0
Malaise	15 (6,0)	0	13 (5,2)	1 (0,4)
Douleur	9 (3,6)	0	8 (3,2)	0
Maladie pseudo-grippale	9 (3,6)	0	6 (2,4)	0
Œdème	6 (2,4)	0	7 (2,8)	1 (0,4)
Douleur thoracique	5 (2,0)	0	4 (1,6)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	82 (33,1)	3 (1,2)	102 (40,5)	11 (4,4)
Neutropénie	52 (21,0)	35 (14,1)	62 (24,6)	34 (13,5)
Leucopénie	18 (7,3)	6 (2,4)	33 (13,1)	5 (2,0)
Neutropénie fébrile	16 (6,5)	16 (6,5)	14 (5,6)	14 (5,6)
Thrombocytopénie	10 (4,0)	0	6 (2,4)	0
Leucocytose	7 (2,8)	0	4 (1,6)	1 (0,4)
Lymphopénie	3 (1,2)	1 (0,4)	6 (2,4)	3 (1,2)
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	40 (16,1)	0	35 (13,9)	0,0
Céphalées	35 (14,1)	0	46 (18,3)	2 (0,8)
Neuropathie périphérique*	65 (26,2)	4 (1,6)	67 (26,6)	5 (2,0)
Paresthésie	19 (7,7)	2 (0,8)	12 (4,8)	0
Sensation vertigineuse	15 (6,0)	0	20 (7,9)	0
Neurotoxicité	6 (2,4)	0	8 (3,2)	0
Trouble du goût	7 (2,8)	0	6 (2,4)	1 (0,4)
Dysesthésie	2 (0,8)	0	5 (2,0)	0
Somnolence	1 (0,4)	0	5 (2,0)	0
Investigations				
Neutrophiles diminués	41 (16,5)	20 (10,5)	45 (17,9)	30 (11,9)
Alanine aminotransférase augmentée	29 (11,7)	4 (1,6)	47 (18,7)	3 (1,2)
Aspartate aminotransférase augmentée	23 (9,3)	2 (0,8)	36 (14,3)	2 (0,8)
Perte de poids	21 (8,5)	1 (0,4)	10 (4,0)	2 (0,8)
Globules blancs diminués	17 (6,9)	9 (3,6)	28 (11,1)	18 (7,1)
Fraction d'éjection diminuée	6 (2,4)	0	9 (3,6)	1 (0,4)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	7 (2,8)	0	5 (2,0)	0
Lymphocytes diminués	6 (2,4)	3 (1,2)	6 (2,4)	3 (1,2)
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	6 (2,4)	0	5 (2,0)	0

Classification par système ou organe / terme privilégié	PHESGO		Pertuzumab intraveineux + trastuzumab intraveineux	
	n = 248		n = 252	
Lactate déshydrogénase sanguine augmentée	7 (2,8)	0	3 (1,2)	0
Numération plaquettaire diminuée	5 (2,0)	0	2 (0,8)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	47 (19,0)	1 (0,4)	40 (15,9)	1 (0,4)
Arthralgie	27 (10,9)	0	31 (12,3)	1 (0,4)
Dorsalgie	16 (6,5)	0	10 (4,0)	0
Douleur osseuse	17 (6,9)	0	11 (4,4)	0
Extrémités douloureuses	8 (3,2)	0	13 (5,2)	0
Douleur musculosquelettique	8 (3,2)	1 (0,4)	11 (4,4)	0
Spasmes musculaires	7 (2,8)	0	6 (2,4)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	32 (12,9)	1 (0,4)	28 (11,1)	0
Épistaxis	25 (10,1)	0	34 (13,5)	1 (0,4)
Dyspnée	23 (9,3)	1 (0,4)	10 (4,0)	0
Rhinorrhée	14 (5,6)	0	8 (3,2)	0
Douleur oropharyngée	10 (4,0)	0	8 (3,2)	0
Sécheresse nasale	6 (2,4)	0	5 (2,0)	0
Infections et infestations				
Infection des voies aériennes supérieures*	47 (19,0)	0	54 (21,4)	1 (0,4)
Paronychie	14 (5,6)	1 (0,4)	5 (2,0)	0
Infections des voies urinaires	12 (4,8)	1 (0,4)	11 (4,4)	0
Conjonctivite	5 (2,0)	0	9 (3,6)	0
Cystite	6 (2,4)	0	7 (2,8)	0
Pharyngite	9 (3,6)	0	4 (1,6)	1 (0,4)
Candidose orale	10 (4,0)	0	2 (0,8)	0
Herpès buccal	2 (0,8)	0	6 (2,4)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Douleur lors d'une intervention	26 (10,5)	0	21 (8,3)	0
Réaction à la perfusion	9 (3,6)	0	35 (13,9)	2 (0,8)
Complication de la cicatrisation des plaies	4 (1,6)	0	7 (2,8)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	38 (15,3)	2 (0,8)	43 (17,1)	1 (0,4)
Hypokaliémie	15 (6,0)	4 (1,6)	18 (7,1)	0,0
Hyperglycémie	5 (2,0)	0	5 (2,0)	0
Hypercholestérolémie	5 (2,0)	0	3 (1,2)	0
Hyperchlorémie	5 (2,0)	0	2 (0,8)	0

Classification par système ou organe / terme privilégié	PHESGO		Pertuzumab intraveineux + trastuzumab intraveineux	
	n = 248		n = 252	
Hypertriglycéridémie	5 (2,0)	0	2 (0,8)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	33 (13,3)	0	25 (9,9)	1 (0,4)
Dépression	6 (2,4)	0	5 (2,0)	1 (0,4)
Anxiété	8 (3,2)	0	2 (0,8)	0
Affections oculaires				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	13 (5,2)	1 (0,4)	13 (5,2)	0
Sécheresse oculaire	13 (5,2)	1 (0,4)	7 (2,8)	0
Vision trouble	2 (0,8)	0	6 (2,4)	0
Affections vasculaires				
Bouffées de chaleur	12 (4,8)	0	20 (7,9)	0
Rougeur de la peau	2 (0,8)	0	6 (2,4)	0
Hypertension	6 (2,4)	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)
Hypotension	3 (1,2)	0	5 (2,0)	0
Hématome	5 (2,0)	0	2 (0,8)	1 (0,4)
Affections des organes de reproduction et du sein				
Douleur mammaire	5 (2,0)	0,0	5 (2,0)	0
Menstruations irrégulières	4 (1,6)	1 (0,4)	6 (2,4)	2 (0,8)
Sécheresse vulvovaginale	3 (1,2)	0	7 (2,8)	0
Affections cardiaques				
Tachycardie	11 (4,4)	0	6 (2,4)	0
Palpitations	4 (1,6)	0	7 (2,8)	0
Affections du rein et des voies urinaires				
Dysurie	9 (3,6)	0	7 (2,8)	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	2 (0,8)	0	7 (2,8)	0

* Représente un groupe de termes privilégiés :

trouble unguéal : trouble unguéal, altération de la couleur unguéale, toxicité unguéale, onychoclasie, dystrophie unguéale

dyspepsie : dyspepsie, douleur abdominale haute, douleur abdominale, douleur gastro-intestinale, gastrite

ulcération buccale : ulcération buccale, ulcère aphteux

neuropathie périphérique : neuropathie périphérique, neuropathie sensorielle périphérique, polyneuropathie

infection des voies respiratoires supérieures : infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, rhinite, infection des voies respiratoires

Pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse

Les données présentées dans cette section proviennent d'une monographie distincte du pertuzumab.

Le profil d'innocuité du pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie, tel qu'il a été observé dans les groupes traités par le pertuzumab et le trastuzumab dans les études suivantes, est décrit ci-après :

- NEOSPHERE (n = 309) et TRYPHAENA (n = 218), dans le cadre desquelles un traitement néoadjuvant par le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie à des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce (voir le [Tableau 5](#) et le [Tableau 6](#)).
- BERENICE, dans le cadre de laquelle un traitement néoadjuvant par le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie (voir le [Tableau 7](#)).
- APHINITY, dans le cadre de laquelle un traitement adjuvant par le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie à base d'anthracycline ou non contenant un taxane, à des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce (voir le [Tableau 8](#) et le [Tableau 9](#)).
- CLEOPATRA, dans le cadre de laquelle le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et le docétaxel à des patients atteints d'un cancer du sein métastatique (voir le [Tableau 10](#) et le [Tableau 11](#)).

Cancer du sein au stade précoce

Traitement néoadjuvant du cancer du sein (essai NEOSPHERE)

Le [Tableau 5](#) résume les RIM relevées lors de l'essai clinique pivot NEOSPHERE (n = 417), dans lequel le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et le docétaxel à des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce.

Tableau 5 Résumé des RIM survenues chez ≥ 1 % des patients ayant reçu le pertuzumab comme traitement néoadjuvant lors de l'essai NEOSPHERE selon le schéma thérapeutique

Réaction indésirable par système	Trastuzumab + docétaxel n = 107 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 107 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab n = 108 n (%)		Pertuzumab + docétaxel n = 94 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration								
Fatigue	29 (27)	0	28 (26)	1 (0,9)	13 (12)	0	24 (26)	1 (1)
Inflammation muqueuse	23 (21)	0	28 (26)	2 (2)	3 (3)	0	24 (26)	0
Asthénie	19 (18)	0	22 (21)	2 (2)	3 (3)	0	15 (16)	2 (2)
Pyrexie	11 (10)	0	22 (17)	0	9 (8)	0	8 (9)	0
Réaction à la perfusion	5 (5)	0	7 (7)	0	6 (6)	1 (0,9)	5 (5)	0

Réaction indésirable par système	Trastuzumab + docétaxel n = 107 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 107 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab n = 108 n (%)		Pertuzumab + docétaxel n = 94 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Œdème périphérique	11 (10)	0	3 (3)	0	1 (0,9)	0	5 (5)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané								
Alopécie	70 (66)	0	68 (64)	0	1 (0,9)	0	63 (67)	0
Éruption cutanée	23 (21)	2 (2)	28 (26)	1 (0,9)	12 (11)	0	27 (29)	1 (1)
Trouble unguéal	9 (8)	0	5 (5)	0	2 (2)	0	7 (7)	0
Prurit	8 (7)	0	2 (2)	0	3 (3)	0	4 (4)	0
Sécheresse cutanée	5 (5)	0	2 (2)	0	3 (3)	0	2 (2)	0
Affections gastro-intestinales								
Diarrhée	36 (34)	4 (4)	49 (46)	6 (6)	30 (28)	0	51 (54)	4 (4)
Nausées	39 (36)	0	41 (38)	0	15 (14)	0	34 (36)	1 (1)
Stomatite	8 (7)	0	19 (18)	0	5 (5)	0	9 (10)	0
Vomissements	13 (12)	0	14 (13)	0	5 (5)	0	15 (16)	2 (2)
Douleur abdominale	7 (7)	0	7 (7)	0	4 (4)	0	7 (7)	0
Constipation	8 (7)	0	8 (7)	0	3 (3)	0	3 (3)	0
Dyspepsie	4 (4)	0	4 (4)	0	4 (4)	0	4 (4)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique								
Neutropénie	67 (63)	63 (59)	54 (50)	48 (45)	1 (0,9)	1 (0,9)	59 (63)	54 (57)
Leucopénie	23 (21)	12 (11)	10 (9)	5 (5)	0	0	12 (13)	8 (9)
Neutropénie fébrile	8 (7)	7 (7)	9 (8)	9 (8)	0	0	7 (7)	7 (7)
Anémie	7 (7)	0	3 (3)	0	5 (5)	0	6 (6)	2 (2)
Affections du système nerveux								
Dysgueusie	11 (10)	0	16 (15)	0	5 (5)	0	7 (7)	0
Céphalées	12 (11)	0	12 (11)	0	15 (14)	0	12 (13)	0
Neuropathie périphérique sensorielle	13 (12)	1 (0,9)	9 (8)	1 (0,9)	2 (2)	0	10 (11)	0
Neuropathie périphérique	9 (8)	0	5 (5)	0	0	0	4 (4)	0
Étourdissements	4 (4)	0	3 (3)	0	6 (6)	0	3 (3)	0
Paresthésie	4 (4)	0	0	0	0,9	0	3 (3)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif								
Myalgie	24 (22)	0	24 (22)	0	10 (9)	0	19 (20)	0
Arthralgie	9 (8)	0	11 (10)	0	5 (5)	0	9 (10)	0
Douleur aux extrémités	1 (0,9)	0	2 (2)	0	1 (0,9)	0	1 (1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition								
Perte d'appétit	7 (7)	0	15 (14)	0	2 (2)	0	14 (15)	0

Réaction indésirable par système	Trastuzumab + docétaxel n = 107 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 107 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab n = 108 n (%)		Pertuzumab + docétaxel n = 94 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Affections psychiatriques								
Insomnie	12 (11)	0	9 (8)	0	4 (4)	0	8 (9)	0
Infections et infestations								
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (3)	0	5 (5)	0	2 (2)	0	6 (6)	0
Rhinopharyngite	4 (4)	0	4 (4)	0	3 (3)	0	2 (2)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales								
Épistaxis	7 (7)	0	10 (9)	0	1 (0,9)	0	6 (6)	0
Toux	5 (5)	0	3 (3)	0	3 (3)	0	8 (9)	0
Dyspnée	4 (4)	0	5 (5)	0	3 (3)	0	3 (3)	0
Affections vasculaires								
Bouffées vasomotrices	7 (7)	0	5 (5)	0	0	0	2 (2)	0
Affections oculaires								
Augmentation de l'écoulement lacrymal	2 (2)	0	4 (4)	0	1 (1)	0	4 (4)	0
Affections cardiaques								
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	1 (1)	0	3 (3)	0	0	0	1 (1)	0
Affections du système immunitaire								
Hypersensibilité médicamenteuse	2 (2)	0	6 (6)	1 (1)	6 (6)	2 (2)	5 (5)	0

Liste 1 : Les RIM ci-dessous ont été signalées à une incidence < 1 % dans le groupe recevant le pertuzumab lors de l'essai clinique pivot NEOSPHERE : (Ptz = pertuzumab; H = trastuzumab; D = docétaxel)

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque congestive (0,9 % dans le groupe Ptz + H, 0 % dans le groupe H + D, 0 % dans le groupe Ptz + H + D et 0 % dans le groupe Ptz + D).

Infections et infestations : paronychie (0,9 % dans le groupe H + D, 0,9 % dans le groupe Ptz + H + D, 0 % dans le groupe Ptz + H et 0 % dans le groupe Ptz + D).

Traitement néoadjuvant du cancer du sein (essai TRYPHAENA)

Le [Tableau 6](#) résume les RIM relevées lors de l'essai clinique TRYPHAENA (n = 218), dans lequel le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie à des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce.

Tableau 6 Résumé des RIM survenues chez ≥ 1 % des patients ayant reçu le pertuzumab comme traitement néoadjuvant lors de l'essai TRYPHAENA

Réaction indésirable par système	Pertuzumab + trastuzumab + schéma FEC suivi du pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 72 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel après le schéma FEC n = 75 n (%)		Pertuzumab + TCH n = 76 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	26 (36)	0	27 (36)	0	32 (42)	3(4)
Inflammation muqueuse	17 (24)	0	15 (20)	0	13 (17)	1(1)
Pyrexie	12 (17)	0	7 (9)	0	12 (16)	0
Asthénie	7 (10)	0	11 (15)	1(1)	10 (13)	1(1)
Œdème périphérique	8 (11)	0	3 (4)	0	7 (9)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Alopécie	35 (49)	0	39 (52)	0	41 (54)	0
Éruption cutanée	14 (19)	0	8 (11)	0	16 (21)	1(1)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	5 (7)	0	8 (11)	0	6 (8)	0
Sécheresse cutanée	4 (6)	0	7 (9)	0	8 (11)	0
Trouble unguéal	7 (10)	0	5 (7)	0	8 (9)	0
Prurit	2 (3)	0	3 (4)	0	3 (4)	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	44 (61)	3(4)	46 (61)	4(5)	55 (72)	9 (12)
Nausée	38 (53)	0	40 (53)	2(3)	34 (45)	0
Vomissements	29 (40)	0	27 (36)	2 (3)	30 (39)	4 (5)
Dyspepsie	18 (25)	1 (1)	6 (8)	0	17 (22)	0
Constipation	13 (18)	0	17 (23)	0	12 (16)	0
Stomatite	10 (14)	0	13 (17)	0	9 (12)	0
Douleur abdominale	3 (4)	0	6 (8)	0	5 (7)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie	37 (51)	34 (47)	35 (47)	32 (43)	37 (49)	35 (46)

Réaction indésirable par système	Pertuzumab + trastuzumab + schéma FEC suivi du pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 72 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel après le schéma FEC n = 75 n (%)		Pertuzumab + TCH n = 76 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Leucopénie	16 (22)	14 (19)	12 (16)	9 (12)	13 (17)	9 (12)
Anémie	14 (19)	1 (1)	6 (8)	2 (3)	28 (37)	13 (17)
Neutropénie fébrile	13 (18)	13 (18)	7 (9)	7 (9)	13 (17)	13 (17)
Thrombocytopénie	5 (7)	0	1 (1)	0	23 (30)	9 (12)
Affections du système immunitaire						
Hypersensibilité médicamenteuse	7 (10)	2 (3)	1 (1)	0	8 (11)	2 (3)
Hypersensibilité	0	0	0	0	1 (1)	0
Affections du système nerveux						
Céphalées	16 (22)	0	11 (15)	0	12 (17)	0
Dysgueusie	8 (11)	0	10 (13)	0	16 (21)	0
Étourdissements	6 (8)	0	6 (8)	1 (1)	12 (16)	0
Neuropathie périphérique	4 (6)	0	1 (1)	0	8 (11)	0
Neuropathie périphérique sensorielle	3 (4)	0	7 (9)	0	5 (7)	0
Paresthésie	3 (4)	0	1 (4)	0	4 (5)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	12 (17)	0	9 (11)	1(1)	8 (11)	0
Arthralgie	8 (11)	0	9 (12)	0	5 (7)	0
Douleur aux extrémités	3 (4)	0	5 (7)	0	2 (3)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Dyspnée	9 (13)	0	6 (8)	2 (3)	8 (11)	1 (1)
Épistaxis	8 (11)	0	8 (11)	0	12 (16)	1 (1)
Toux	7 (10)	0	4 (5)	0	9 (12)	0
Douleur oropharyngée	6 (8)	0	5 (7)	0	9 (12)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Perte d'appétit	15 (21)	0	8 (11)	0	16 (21)	0
Affections oculaires						

Réaction indésirable par système	Pertuzumab + trastuzumab + schéma FEC suivi du pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 72 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel après le schéma FEC n = 75 n (%)		Pertuzumab + TCH n = 76 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Augmentation de l'écoulement lacrymal	9 (13)	0	4 (5)	0	6 (8)	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	8 (11)	0	10 (13)	0	16 (21)	0
Investigations						
Augmentation du taux d'ALT	5 (7)	0	2 (3)	0	8 (11)	3 (4)
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	5 (7)	0	5 (7)	0	6 (8)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (8)	0	3 (4)	0	2 (3)	0
Paronychie	0	0	1 (1)	0	1 (1)	0
Affections vasculaires						
Bouffées vasomotrices	2 (3)	0	4 (5)	0	7 (9)	0
Affections cardiaques						
Dysfonctionnement ventriculaire gauche	4 (6)	0	3 (4)	2 (3)	2 (3)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Réaction à la perfusion	2 (2,8)	0	0	0	2 (2,6)	0

FEC = 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab

Traitement néoadjuvant du cancer du sein (essai BERENICE)

Le [Tableau 7](#) résume les RIM relevées lors de l'essai clinique BERENICE, dans lequel le pertuzumab a été administré en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie à des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou au stade précoce.

Tableau 7 Résumé des RIM survenues chez ≥ 1 % des patients ayant reçu le pertuzumab comme traitement néoadjuvant lors de l'essai BERENICE

Réaction indésirable par système	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel après le schéma ddAC n = 199 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel après le schéma FEC n = 198 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	116 (58)	2 (1)	76 (38)	9 (5)
Asthénie	37 (19)	3 (2)	82 (41)	0
Inflammation muqueuse	43 (22)	2 (1)	74 (37)	7 (4)
Pyrexie	30 (15)	0	35 (18)	0
Œdème périphérique	18 (9)	0	24 (12)	2 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	124 (62)	0	116 (59)	0
Éruption cutanée	28 (14)	0	21 (11)	0
Sécheresse cutanée	27 (14)	0	19 (10)	0
Décoloration unguéale	29 (15)	0	3 (2)	0
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	11 (6)	0	20 (10)	1 (0,5)
Trouble unguéal	14 (7)	0	19 (10)	0
Prurit	11 (8)	2 (1)	16 (8)	1 (0,5)
Affections gastro-intestinales				
Nausées	141 (71)	5 (3)	137 (69)	4 (2)
Diarrhée	133 (67)	6 (3)	137 (69)	20 (10)
Constipation	69 (35)	1 (0,5)	76 (38)	1 (0,5)
Vomissements	45 (23)	2 (1)	69 (35)	8 (4)
Stomatite	49 (25)	0	54 (27)	10 (5)
Dyspepsie	39 (19)	0	38 (16)	0
Douleur abdominale haute	12 (6)	0	26 (13)	0
Douleur abdominale	10 (5)	0	20 (10)	0
Reflux gastro-œsophagien	23 (12)	0	4 (2)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	54 (27)	6 (3)	60 (30)	5 (3)
Neutropénie	44 (22)	24 (12)	32 (16)	17 (9)
Neutropénie fébrile	14 (7)	14 (7)	34 (17)	34 (17)
Leucopénie	6 (3)	2 (1)	2	2 (1)
Affections du système nerveux				

Réaction indésirable par système	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel après le schéma ddAC		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel après le schéma FEC	
	n = 199 n (%)		n = 198 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Céphalées	60 (30)	1 (0,5)	28 (14)	1 (0,5)
Dysgueusie	39 (20)	0	38 (19)	1 (0,5)
Neuropathie périphérique	85 (42)	6 (3)	41 (21)	1 (0,5)
Paresthésie	29 (15)	0	18 (9)	0
Étourdissements	23 (12)	0	15 (8)	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	40 (20)	0	66 (33)	2 (1)
Arthralgie	39 (20)	0	42 (21)	2 (1)
Dorsalgie	20 (10)	0	17 (9)	0
Douleur aux extrémités	20 (10)	0	15 (8)	0
Douleur aux os	23 (12)	1 (0,5)	9 (5)	0
Infections et infestations				
Infections des voies urinaires	21 (11)	2 (1)	4 (2)	0
Rhinopharyngite	14 (7)	0	17 (9)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	14 (7)	0	4 (2)	0
Paronychie	1 (0,5)	0	2 (1)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	50 (25)	0	37 (19)	0
Dyspnée	29 (15)	1 (0,5)	29 (15)	1 (0,5)
Toux	40 (20)	1 (0,5)	17 (9)	0
Douleur oropharyngée	20 (10)	0	15 (8)	1 (0,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d'appétit	39 (20)	0	45 (23)	0
Affections oculaires				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	18 (9)	0	36 (18)	0
Affections psychiatriques				
Insomnie	37 (19)	0	25 (13)	0
Affections vasculaires				
Bouffées vasomotrices	38 (19)	0	26 (13)	0
Investigations				
Diminution du nombre de globules blancs	21 (11)	8 (4)	5 (3)	4 (2)
Lésions, intoxications et complications d'interventions				

Réaction indésirable par système	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel après le schéma ddAC n = 199 n (%)		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel après le schéma FEC n = 198 n (%)	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Réaction à la perfusion	31 (16)	2 (1)	25 (13)	2 (1)
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité	5 (3)	0	4 (2)	1 (0,5)
Hypersensibilité médicamenteuse	2 (1)	0	0	0

ddAC = schéma à forte dose de doxorubicine et de cyclophosphamide, FEC = 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide

Liste 2 : Les réactions indésirables au médicament ci-dessous ont été signalées à une incidence < 1 % dans le groupe recevant PERJETA lors de l'essai BERENICE :
(D = docétaxel, ddAC = schéma à forte dose de doxorubicine et de cyclophosphamide, FEC = 5-fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide, H = trastuzumab, P = pertuzumab, T = paclitaxel)

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque congestive (0,5 % dans le groupe ddAC, T + PH vs 0 % dans le groupe FEC, D + PH).

Traitement adjuvant du cancer du sein (étude APHINITY)

Le [Tableau 8](#) résume les RIM observées dans l'essai clinique pivot APHINITY, dans lequel les sujets ont reçu le pertuzumab en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie ou un placebo en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie. Le [Tableau 8](#) dresse la liste des RIM qui ont été observées chez au moins 1 % des patients du groupe traité par le pertuzumab.

Les RIM les plus fréquentes (> 30 %) chez les patients ayant reçu le pertuzumab en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie ont été la diarrhée, les nausées, l'alopécie, la fatigue et les vomissements. Les RIM de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 4.0) les plus fréquentes (> 2 %) ont été la neutropénie, la neutropénie fébrile, la diarrhée, les neutrophiles diminués, l'anémie, les globules blancs diminués, la leucopénie, la fatigue, les nausées et la stomatite.

Tableau 8 Résumé des réactions indésirables au médicament survenues chez ≥ 1 % des patients recevant le pertuzumab dans l'essai clinique pivot APHINITY

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 405 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 364 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Affections cardiaques				
Insuffisance cardiaque	0,7	0,2	1,4	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	44,3	2,5	48,8	3,9
Inflammation muqueuse	18,6	0,7	23,4	1,7
Asthénie	20,8	1,7	21,4	1,4
Pyrexie	19,5	0,7	20,0	0,6
Œdème périphérique	20,1	0,2	17,1	–
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	66,9	< 0,1	66,7	< 0,1
Éruption cutanée	20,3	0,2	25,8	0,4
Prurit	9,0	< 0,1	14,0	0,1
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	6,6	0,4	9,1	1,2
Sécheresse cutanée	11,1	< 0,1	13,2	0,1
Trouble unguéal	11,8	0,1	11,8	0,2
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	45,2	3,7	71,2	9,8
Nausées	65,5	2,5	69,0	2,4
Vomissements	30,5	1,8	32,5	1,9
Constipation	31,6	0,3	28,9	0,5
Stomatite	23,8	1,0	28,4	2,2
Dyspepsie	14,2	–	13,7	–
Douleur abdominale	10,9	0,6	12,1	0,5
Douleur abdominale haute	9,1	0,2	10,4	0,3
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	23,2	4,7	27,7	6,9
Neutropénie	23,4	15,7	24,8	16,3
Neutropénie fébrile*	11,1	11,1	12,1	12,1
Leucopénie	9,2	4,4	9,1	4,4
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	21,5	< 0,1	26,0	0,1
Céphalées	23,4	0,4	22,5	0,3

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 405 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 364 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Neuropathie sensorielle périphérique	17,5	0,5	18,1	0,6
Neuropathie périphérique	15,3	0,6	15,5	0,5
Paresthésie	10,0	0,2	11,8	0,5
Sensation vertigineuse	11,4	0,2	11,4	–
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	32,5	1,1	28,7	0,9
Myalgie	29,5	1,3	26,0	0,9
Extrémités douloureuses	10,5	0,2	10,0	0,2
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	11,8	0,1	13,4	< 0,1
Infection des voies respiratoires supérieures	7,4	0,2	8,1	0,3
Paronychie	2,3	< 0,1	3,9	0,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	13,6	–	18,2	< 0,1
Toux	14,6	< 0,1	15,8	< 0,1
Dyspnée	11,5	0,5	11,9	0,4
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	19,9	0,4	23,9	0,8
Hypokaliémie	4,0	0,6	6,5	1,9
Hypomagnésémie	3,3	0,1	6,3	0,9
Déshydratation	2,1	0,2	4,0	1,2
Hypophosphatémie	0,6	0,2	1,0	0,6
Affections vasculaires				
Bouffées de chaleur	21,2	0,4	20,4	0,2
Affections oculaires				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	13,4	< 0,1	13,1	–
Affections psychiatriques				
Insomnie	16,6	< 0,1	17,1	0,3
Investigations				
Baisse des neutrophiles	13,7	9,6	13,8	9,6
Perte de poids	3,2	1,1	8,0	4,2
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Lésions cutanées radiques	11,1	0,3	12,6	0,3

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 405 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 364 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité	2,9	0,4	3,4	0,4
Hypersensibilité médicamenteuse	0,5	< 0,1	1,3	0,2

* Dans ce tableau, l'astérisque désigne une RIM signalée en lien avec une issue mortelle.

Liste 3 : Les RIM ci-dessous ont été signalées à une incidence < 1 % dans le groupe recevant le pertuzumab lors de l'essai clinique pivot APHINITY :

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque congestive (< 0,1 % dans le groupe pertuzumab vs < 0,1 % dans le groupe placebo), dysfonctionnement ventriculaire gauche (0,0 % dans le groupe pertuzumab vs < 0,1 % dans le groupe placebo)

Affections du système nerveux : hémorragie cérébrale (tous grades : 0,1 % dans le groupe pertuzumab vs 0,0 % dans le groupe placebo; grade ≥ 3 : 0,1 % dans le groupe pertuzumab vs 0,0 % dans le groupe placebo). Une hémorragie cérébrale de grade 5 a été signalée dans le groupe pertuzumab.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : épanchement pleural (0,1 % dans le groupe pertuzumab vs 0,2 % dans le groupe placebo)

Tableau 9 Résumé des RIM survenues chez $\geq 1\%$ des patients recevant le pertuzumab dans l'essai clinique pivot APHINITY selon le schéma thérapeutique et le protocole de chimiothérapie

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 405 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 364 Taux de fréquence, %	
	Placebo + trastuzumab + anthracycline N = 1 894	Placebo + trastuzumab + non-anthracycline N = 510	Pertuzumab + trastuzumab + anthracycline N = 1 834	Pertuzumab + trastuzumab + non-anthracycline N = 528
Affections cardiaques				
Insuffisance cardiaque	0,8	0,4	1,6	0,8
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	40,9	57,1	45,8	59,5
Inflammation muqueuse	18,4	19,4	23,4	23,1
Asthénie	22,5	14,1	23,9	12,5
Pyrexie	20,6	15,3	21,2	15,9
Œdème périphérique	18,0	27,8	16,6	18,8
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	68,0	62,9	69,3	58,0
Éruption cutanée	20,5	19,4	26,1	24,6
Prurit	9,0	9,0	13,8	14,6
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	7,1	4,5	10,7	3,8
Sécheresse cutanée	11,5	9,8	14,3	9,3
Trouble unguéal	11,6	12,7	12,1	11,0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	40,8	61,6	67,3	84,7
Nausées	65,8	64,3	69,1	69,1
Vomissements	30,5	30,4	30,4	39,8
Constipation	30,5	35,7	29,7	26,3
Stomatite	24,6	21,2	30,5	21,0
Dyspepsie	13,4	17,1	13,4	15,0
Douleur abdominale	9,8	14,9	11,0	16,1
Douleur abdominale haute	9,8	6,5	11,1	7,8
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	19,2	37,6	23,0	44,3
Neutropénie	23,3	23,5	24,5	25,9
Neutropénie fébrile	10,8	12,2	12,8	9,7
Leucopénie	10,1	5,9	10,3	5,3

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 405 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 364 Taux de fréquence, %	
	Placebo + trastuzumab + anthracycline N = 1 894	Placebo + trastuzumab + non- anthracycline N = 510	Pertuzumab + trastuzumab + anthracycline N = 1 834	Pertuzumab + trastuzumab + non- anthracycline N = 528
Affections du système nerveux				
Dysgueusie	19,5	28,8	24,6	30,9
Céphalées	23,3	23,7	22,9	21,0
Neuropathie sensorielle périphérique	16,7	20,6	18,4	16,9
Neuropathie périphérique	13,3	22,9	14,0	20,6
Paresthésie	10,1	9,4	13,0	7,6
Sensation vertigineuse	10,6	14,7	10,7	13,8
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	33,1	30,4	29,9	24,2
Myalgie	29,7	29,0	27,1	22,3
Extrémités douloureuses	9,8	12,9	9,7	11,0
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	13,4	6,1	15,3	6,4
Infection des voies respiratoires supérieures	6,8	9,6	8,1	8,1
Paronychie	2,4	1,8	4,4	2,5
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Épistaxis	13,6	13,3	18,4	17,6
Toux	14,9	13,5	15,9	15,7
Dyspnée	10,6	15,1	11,1	14,8
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit	18,8	23,7	22,8	27,8
Hypokaliémie	2,6	9,8	3,7	16,3
Hypomagnésémie	1,1	11,6	1,9	22,0
Déshydratation	1,0	6,5	1,3	13,4
Hypophosphatémie	0,2	2,2	0,3	3,4
Affections vasculaires				
Bouffées de chaleur	21,0	21,8	20,7	19,3
Affections oculaires				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	12,2	17,8	12,1	16,7
Affections psychiatriques				

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 405 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie n = 2 364 Taux de fréquence, %	
	Placebo + trastuzumab + anthracycline N = 1 894	Placebo + trastuzumab + non-anthracycline N = 510	Pertuzumab + trastuzumab + anthracycline N = 1 834	Pertuzumab + trastuzumab + non-anthracycline N = 528
Insomnie	15,3	21,8	16,2	20,1
Investigations				
Baisse des neutrophiles	14,9	9,2	15,0	9,8
Perte de poids	3,1	3,5	7,2	11,4
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Lésions cutanées radiques	10,7	12,5	12,4	13,3
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité	2,6	3,9	3,1	4,4
Hypersensibilité médicamenteuse	0,5	0,6	0,9	2,5

RIM signalées chez les patients recevant le pertuzumab et le trastuzumab après l'arrêt de la chimiothérapie

Lors de l'essai pivot APHINITY, la fréquence des RIM a diminué pendant la phase de traitement ciblé seul. Toutes les RIM dans le groupe pertuzumab sont survenues chez < 10 % des patients, mis à part la diarrhée (18,1 %), l'arthralgie (15,3 %), les lésions cutanées radiques (12,4 %) et les bouffées de chaleur (12,1 %).

Cancer du sein métastatique

Le [Tableau 10](#) résume les réactions indésirables au médicament (RIM) relevées lors de l'essai clinique pivot CLEOPATRA qui comparait l'association du pertuzumab, du trastuzumab et du docétaxel avec l'association d'un placebo, du trastuzumab et du docétaxel. Les RIM les plus fréquentes (> 30 %) observées chez les patients sous pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel étaient les suivantes : diarrhée, alopecie, neutropénie, nausées, fatigue, éruption cutanée et neuropathie périphérique. Les RIM de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) les plus fréquentes (≥ 10 %) étaient les suivantes : neutropénie, neutropénie fébrile et leucopénie. Les réactions indésirables graves les plus fréquentes étaient la neutropénie fébrile, la neutropénie et la diarrhée.

Tableau 10 Résumé des réactions indésirables au médicament signalées à une incidence $\geq 1\%$ dans l'essai clinique pivot CLEOPATRA

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + docétaxel n = 396 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 408 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	37,4	3,3	38,5	2,2
Asthénie	30,8	1,8	28,2	2,7
Œdème périphérique	28,0	0,8	25,0	0,5
Inflammation muqueuse/mucosite	19,9	1,0	27,2	1,5
Pyrexie	18,2	0,5	20,8	1,2
Frissons	3,8	–	8,3	–
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Alopécie	60,6	0,3	60,8	–
Éruption cutanée	24,2	0,8	38,2	0,7
Trouble unguéal	23,2	0,3	23,5	1,2
Prurit	10,1	–	18,4	–
Sécheresse cutanée	6,3	–	11,5	–
Érythème	5,1	–	5,6	–
Dermatite acnéiforme	1,8	–	3,9	0,2
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	48,2	5,1	68,4	9,6
Nausées	42,4	0,5	45,1	1,2
Vomissements	24,5	1,5	27,2	1,5
Constipation	25,5	1,0	16,9	–
Stomatite	15,9	0,3	20,1	0,5
Dyspepsie	12,1	–	13,5	–
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie	50,0	46,2	53,4	49,0
Anémie	19,7	3,5	25,0	2,5
Leucopénie	20,7	14,9	18,4	12,3
Neutropénie fébrile*	7,6	7,3	13,7	13,0
Affections du système nerveux				
Céphalées	19,2	1,0	26,0	2,0
Neuropathie périphérique	19,9	1,8	23,3	2,7
Dysgueusie	15,7	–	18,4	–
Neuropathie périphérique sensorielle	14,9	0,3	12,7	0,5
Sensation vertigineuse	13,4	–	16,4	0,7

Réaction indésirable au médicament (RIM) (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + docétaxel n = 396 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 408 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3–4	Tous grades confondus	Grades 3–4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie	25,0	0,8	24,0	1,2
Arthralgie	17,9	0,8	20,3	0,2
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	14,4	–	22,1	0,7
Rhinopharyngite	15,2	0,3	18,6	–
Paronychie	4,0	0,3	7,8	–
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	19,9	0,3	24,8	0,5
Dyspnée	15,9	2,0	16,7	1,0
Épanchement pleural	5,6	1,3	5,1	0,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Perte d'appétit	26,8	1,5	29,7	1,7
Affections oculaires				
Augmentation de la sécrétion lacrymale	13,9	–	14,7	–
Affections psychiatriques				
Insomnie	13,9	–	16,4	–
Affections cardiaques				
Dysfonctionnement ventriculaire gauche ¹	8,6	3,3	7,8	1,5
Affections du système immunitaire				
Hypersensibilité	5,3	0,8	7,4	1,2
Hypersensibilité médicamenteuse	3,8	1,5	4,4	0,5
Réaction anaphylactique	0,5	0,3	1,0	0,5
Réaction à la perfusion ²	10,1	0,3	13,7	0,2

* Dans ce tableau, l'astérisque désigne une réaction indésirable signalée en lien avec une issue mortelle.

¹ Y compris le dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche symptomatique (insuffisance cardiaque congestive) (1,5 % dans le groupe recevant le pertuzumab comparé à 1,8 % dans le groupe recevant le placebo)

² Les incidences correspondent aux manifestations survenues le premier jour de perfusion, alors que seul le pertuzumab était administré.

Liste 4 : les réactions indésirables ci-dessous ont été signalées à une incidence < 1 % lors de l'essai clinique pivot CLEOPATRA :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : maladie pulmonaire interstitielle

Tableau 11 Résumé des réactions indésirables dont l'incidence était ≥ 2 % plus élevée dans le groupe recevant le pertuzumab que dans le groupe recevant le placebo lors de l'essai clinique pivot CLEOPATRA

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + docétaxel n = 396 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 408 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Maladie pseudo-grippale	2,5	–	5,9	0,2
Affections gastro-intestinales				
Douleur abdominale	12,9	0,8	15,7	–
Gastrite	1,8	–	3,9	–
Dysphagie	0,3	–	2,7	0,2
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Extrémités douloureuses	13,1	0,3	18,6	0,5
Dorsalgie	12,1	1,0	16,7	1,5
Spasmes musculaires	5,1	–	12,3	0,5
Infections et infestations				
Infection des voies urinaires	7,6	0,8	10,0	1,0
Pharyngite	2,3	0,3	5,9	0,2
Cellulite	3,3	0,5	5,6	2,0
Cystite	1,5	–	3,9	–
Éruption cutanée pustuleuse	–	–	2,7	0,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hypokaliémie	5,3	1,3	9,1	1,5
Affections oculaires				
Conjonctivite	4,8	–	7,6	0,2
Sécheresse oculaire	2,0	–	5,9	–
Investigations				
Perte de poids	4,8	0,5	9,1	0,5
Affections du rein et des voies urinaires				
Dysurie	2,8	–	5,6	–
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Rhinorrhée	5,8	–	8,1	–
Affections vasculaires				
Hypertension	8,1	1,8	13,0	2,5
Affections du système nerveux				

Manifestation indésirable (MedDRA) Classification par système ou organe	Placebo + trastuzumab + docétaxel n = 396 Taux de fréquence, %		Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 408 Taux de fréquence, %	
	Tous grades confondus	Grades 3-4	Tous grades confondus	Grades 3-4
Hypoesthésie	2,8	–	5,1	–

Allongement de l'intervalle QT

Lors de l'étude CLEOPATRA, 1,3 % des patients du groupe placebo ont subi des réactions indésirables évoquant un allongement de l'intervalle QT, comparativement à 3,9 % des patients du groupe PERJETA.

Manifestations indésirables, incluant les RIM, signalées chez les patients ayant reçu le pertuzumab et le trastuzumab après l'arrêt du docétaxel

Dans l'essai pivot CLEOPATRA, des RIM ont été signalées moins fréquemment après l'interruption du traitement par le docétaxel. Après l'arrêt du docétaxel, des RIM sont survenues dans le groupe pertuzumab et trastuzumab chez < 10 % des patients, sauf pour ce qui est de la diarrhée (28,1 %), des éruptions cutanées (18,3 %), des infections des voies respiratoires supérieures (18,3 %), des céphalées (17,0 %), de la rhinopharyngite (17,0 %), du prurit (13,7 %), de la fatigue (13,4 %), de l'asthénie (13,4 %), des nausées (12,7 %) et de l'arthralgie (11,4 %).

Après l'arrêt de l'administration du docétaxel, les manifestations indésirables (peu importe leur lien de causalité) signalées à une fréquence d'au moins 2 % supérieure parmi les sujets recevant le pertuzumab par rapport au placebo étaient les suivantes : diarrhée, douleur abdominale, gastrite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, zona, extrémités douloureuses, éruption cutanée, dermatite acnéiforme, prurit, neuropathie périphérique, céphalées, hypoesthésie, fatigue, asthénie, inflammation muqueuse, œdème, spasmes musculaires, dorsalgie, douleur thoracique musculosquelettique, paronychie, onycholyse, douleur oropharyngée, hypokaliémie, conjonctivite, hypertension et lymphœdème.

Passage du traitement par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse à PHESGO (et vice-versa)

Étude PHranceSCa (MO40628)

Le passage du traitement par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse à PHESGO (et vice-versa) n'a pas fait ressortir de nouveaux problèmes d'innocuité; les manifestations indésirables survenues ont correspondu à celles signalées au cours de l'étude FEDERICA et des études antérieures sur l'administration de pertuzumab et de trastuzumab par voie intraveineuse (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Chez les patients du groupe A, l'incidence des manifestations indésirables a été semblable quand on passait du traitement par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse à PHESGO. Dans le groupe A, l'incidence des manifestations indésirables a été de 77,5 % aux cycles 1 à 3 (voie i.v.) et 72,5 % aux cycles 4 à 6 (voie s.c.). Dans le groupe B, l'incidence des manifestations indésirables a été de 77,5 % aux cycles 1 à 3 (voie s.c.) et 63,8 % aux cycles 4 à 6 (voie i.v.). Le nombre total de manifestations a été plus élevé aux cycles 1 à 3 qu'aux cycles 4 à 6, indépendamment du traitement administré.

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Dans le cadre de l'étude FEDERICA, l'incidence d'une diminution de grade 3 ou 4 du nombre de neutrophiles selon les critères CTCAE du NCI était comparable dans le groupe traité par PHESGO et les groupes traités par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse.

Dans l'essai pivot CLEOPATRA, l'incidence de la leucopénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) était plus élevée dans le groupe traité par le pertuzumab par voie intraveineuse (64,6 % des patients sous pertuzumab et 60,7 % des sujets sous placebo, y compris, respectivement, 13,6 % et 13,3 % de leucopénie de grade 4).

L'incidence de la neutropénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) était équilibrée dans le groupe traité par le pertuzumab et dans les groupes témoins de l'essai pivot CLEOPATRA (82,4 % des patients sous pertuzumab et 81,1 % des sujets sous placebo, y compris, respectivement, 57,9 % et 60,4 % de neutropénie de grade 4) et de l'essai pivot APHINITY.

Dans l'essai APHINITY, l'incidence de la neutropénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 4) était de 40,6 % chez les patients traités par le pertuzumab par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie par rapport à 39,1 % chez les patients recevant le placebo, le trastuzumab et une chimiothérapie, y compris 28,3 % et 26,5 % de neutropénie de grade 4, respectivement.

Dans l'essai NEOSPHERE, l'incidence de leucopénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) a été de 51,4 % (y compris 5,6 % de cas de grade 4) chez les patients traités par le pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel, et de 56,1 % (y compris 5,6 % de cas de grade 4) chez les patients traités par le trastuzumab et le docétaxel. L'incidence de neutropénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) a été de 78,5 % (y compris 56,1 % de cas de grade 4) chez les patients traités par le pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel, et de 88,6 % (y compris 64,8 % de cas de grade 4) chez les patients traités par le trastuzumab et le docétaxel.

Dans l'essai TRYPHAENA, l'incidence de leucopénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) a été de 80,6 % (y compris 29,2 % de cas de grade 4) chez les patients ayant reçu 3 cycles de pertuzumab en association avec le trastuzumab et le schéma FEC (5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) suivi de 3 cycles de pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel, de 67,5 % (y compris 24,3 % de cas de grade 4) chez les patients ayant reçu 3 cycles de pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel après 3 cycles du schéma FEC, et de 62,6 % (y compris 13,3 % de cas de grade 4) chez les patients ayant reçu 6 cycles de pertuzumab en association avec le

trastuzumab, le docétaxel et le carboplatine. L'incidence de neutropénie de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3) a été de 92,9 % (y compris 70,4 % de cas de grade 4), de 77,1 % (y compris 59,5 % de cas de grade 4), et de 85,4 % (y compris 66,7 % de cas de grade 4) dans les trois groupes, respectivement.

Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables au médicament

Cancer du sein métastatique et cancer du sein au stade précoce

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

PHESGO

Dans le cadre de l'étude FEDERICA, l'incidence de l'insuffisance cardiaque symptomatique (classe III ou IV de la New York Heart Association [NYHA]) s'accompagnant d'une baisse de la FEVG d'au moins 10 % par rapport au départ et à moins de 50 % a été de 0,4 % chez les patients traités par PHESGO, comparativement à 0 % chez les patients traités par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse. Tous les patients traités par PHESGO ayant présenté une insuffisance cardiaque symptomatique s'étaient rétablis (rétablissement défini comme deux mesures consécutives de la FEVG supérieures à 50 %) à la date limite de collecte des données. Une baisse asymptomatique ou légèrement symptomatique de la FEVG (classe II de la NYHA) d'au moins 10 % par rapport au départ et à moins de 50 % (confirmé par une seconde mesure de la fraction d'éjection) a été signalée chez 0,4 % des patients traités par PHESGO et chez 0,4 % des patients traités par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse; aucun des patients traités par PHESGO ou par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse ne s'était rétabli à la date limite de collecte des données.

Pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse

Lors de l'essai pivot WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA), l'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche sous le traitement à l'étude était de 8,6 % dans le groupe traité par placebo avec le trastuzumab et le docétaxel et de 7,8 % dans le groupe traité par le pertuzumab avec le trastuzumab et le docétaxel. Par ailleurs, l'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique était de 1,8 % dans le groupe sous placebo et de 1,5 % dans le groupe sous pertuzumab.

Lors de l'essai NEOSPHERE, dans lequel des patients ont reçu quatre cycles de pertuzumab comme traitement néoadjuvant, l'incidence du dysfonctionnement ventriculaire gauche (définie par la survenue de manifestations comprises dans le terme privilégié « dysfonctionnement ventriculaire gauche » de MedDRA) était supérieure dans le groupe ayant reçu le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel pendant la période du traitement néoadjuvant (2,8 % avec l'association pertuzumab + trastuzumab + docétaxel vs 0,9 % avec l'association trastuzumab + docétaxel) de même que pendant la période de traitement globale (7,5 % avec l'association pertuzumab + trastuzumab + docétaxel vs 1,9 % avec l'association trastuzumab + docétaxel). Un cas de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique (de grade ≥ 3 selon les critères CTCAE du NCI et de classe $\geq II$ selon la NYHA) est survenu dans le groupe traité par le pertuzumab et le trastuzumab, mais aucun dans les 3 autres groupes de traitement, ni pendant la période du traitement néoadjuvant ni pendant la période de traitement globale.

Chez les patients de l'essai TRYPHAENA qui ont reçu le traitement néoadjuvant, l'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche (définie par la survenue de manifestations comprises dans le terme privilégié « dysfonctionnement ventriculaire gauche » de MedDRA) au cours de la période de

traitement globale était de 8,3 % dans le groupe recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le schéma FEC (5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide), suivi par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel; de 9,3 % dans le groupe traité par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel après le schéma FEC; et de 6,6 % dans le groupe traité par le pertuzumab en association avec le schéma TCH (docétaxel, carboplatine et trastuzumab). L'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique (insuffisance cardiaque congestive) était de 1,3 % dans le groupe recevant le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel après le schéma FEC (à l'exception d'un patient qui a présenté un dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique au cours du traitement par FEC avant de recevoir le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel) et de 1,3 % aussi dans le groupe traité par le pertuzumab en association avec le schéma TCH. Aucun patient du groupe traité par le pertuzumab plus le trastuzumab et le schéma FEC suivi du pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel n'a subi de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique.

Pendant la période du traitement néoadjuvant de l'essai BERENICE, l'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique de classe III/IV selon la NYHA (insuffisance cardiaque congestive selon les critères CTCAE du NCI, version 4) était de 1,5 % dans le groupe ayant reçu le schéma à forte dose d'AC suivi du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le paclitaxel; aucun patient (0 %) n'a présenté de dysfonctionnement ventriculaire gauche symptomatique dans le groupe FEC suivi du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel. L'incidence de dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique (terme privilégié : diminution de la fraction d'éjection selon les critères CTCAE du NCI, version 4) était de 7 % dans le groupe ayant reçu le schéma à forte dose d'AC suivi du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le paclitaxel, et de 3,5 % dans le groupe FEC suivi du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel.

Dans l'essai pivot APHINITY, l'incidence d'insuffisance cardiaque symptomatique (classe III ou IV de la NYHA) avec une baisse de la FEVG d'au moins 10 % par rapport au départ et à moins de 50 %, ou un décès d'origine cardiaque, a été de < 1 % (0,7 % avec le pertuzumab vs 0,3 % avec le placebo). Parmi les patients ayant présenté une insuffisance ventriculaire symptomatique, l'état de 46,7 % des sujets traités par le pertuzumab et de 66,7 % de ceux ayant reçu le placebo s'était rétabli (selon deux mesures consécutives révélant une FEVG supérieure à 50 %) à la date limite de collecte des données. La majorité des manifestations concernaient des patients traités par l'anthracycline. Une baisse de la FEVG asymptomatique ou légèrement symptomatique (classe II de la NYHA) d'au moins 10 % par rapport au départ et à moins de 50 % a été rapportée chez 2,7 % des patients traités par le pertuzumab et 2,8 % des patients ayant reçu le placebo; parmi ceux-ci, l'état de 79,7 % des patients traités par le pertuzumab et de 80,6 % des patients ayant reçu le placebo s'était rétabli à la date limite de collecte des données.

Réactions à l'injection/à la perfusion

PHESGO

Dans le cadre de l'étude FEDERICA, une réaction à l'injection/à la perfusion était définie comme toute réaction générale signalée dans les 24 heures suivant l'administration de PHESGO ou du pertuzumab intraveineux en association avec le trastuzumab. Des réactions à l'injection ont été signalées chez 0,8 % des patients traités par PHESGO, et des réactions à la perfusion, chez 10,3 % des patients traités par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse.

Des réactions au site d'injection (définies comme toute réaction locale recensée dans les 24 heures suivant l'administration de PHESGO) ont été signalées chez 6,9 % des patients traités par PHESGO; il s'agissait de manifestations de grade 1 ou 2 dans tous les cas.

Pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse

Une réaction à la perfusion était définie dans les essais pivots comme étant toute hypersensibilité, réaction anaphylactique, réaction aiguë à la perfusion ou syndrome de libération des cytokines survenant pendant une perfusion ou le même jour que la perfusion. Lors de l'essai pivot CLEOPATRA, la dose initiale de pertuzumab était administrée la veille de l'administration de trastuzumab et de docétaxel afin que l'on examine les réactions associées à la prise du pertuzumab. Le premier jour, les manifestations sont survenues à une fréquence de 10,1 % dans le groupe sous placebo et de 13,7 % dans le groupe sous pertuzumab, la majorité de ces réactions étant légères ou modérées. Les réactions indésirables survenant le plus fréquemment sous pertuzumab ($\geq 1,0$ %) étaient les suivantes : pyrexie, frissons, fatigue, céphalées, asthénie, hypersensibilité et vomissements.

Lors du 2^e cycle, alors que tous les médicaments étaient administrés le même jour, les réactions indésirables à la perfusion qui sont survenues le plus fréquemment ($\geq 1,0$ %) sous pertuzumab étaient les suivantes : fatigue, dysgueusie, hypersensibilité, myalgie et vomissements (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions à la perfusion).

Dans les essais sur les traitements néoadjuvant et adjuvant, le pertuzumab a été administré le même jour que les autres médicaments à l'étude. Lors des essais NEOSPHERE et TRYPHAENA, des réactions à la perfusion sont survenues chez 18,6 % et 25,0 % des patients le premier jour de l'administration du pertuzumab (en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie). Lors de l'essai APHINITY, la fréquence des réactions à la perfusion (tous grades confondus) le premier jour de l'administration a été de 20,9 % dans le groupe sous pertuzumab et de 18,0 % dans le groupe sous placebo (en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie). Dans l'essai APHINITY, les manifestations indésirables de grade 3 ou 4 sont survenues à une fréquence de 1,2 % dans le groupe sous pertuzumab et de 0,7 % dans le groupe sous placebo. Le type et la gravité des réactions étaient comparables à ceux des réactions observées dans l'étude CLEOPATRA; la majorité des réactions étaient d'intensité légère ou moyenne.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

PHESGO

Dans l'étude FEDERICA, la fréquence globale des manifestations d'hypersensibilité/d'anaphylaxie signalées en relation avec le traitement ciblant HER2 a été de 0,8 % chez les patients traités par PHESGO et de 1,6 % chez ceux traités par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse; aucune de ces manifestations n'a été de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE (version 4) du NCI (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse

Au cours de l'essai pivot CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, la fréquence globale des manifestations signalées comme une hypersensibilité ou une anaphylaxie était de 9,3 % parmi les patients recevant le placebo et de 11,3 % parmi les patients recevant le pertuzumab, dont 2,5 % et 2,0 % étaient de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI (version 3), respectivement. Deux patients recevant le placebo et 4 patients recevant le pertuzumab ont éprouvé une réaction d'anaphylaxie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie). En général, la majorité des réactions d'hypersensibilité étaient d'intensité légère ou moyenne et ont disparu après un traitement.

Dans les essais sur les traitements néoadjuvant et adjuvant, les réactions d'hypersensibilité / d'anaphylaxie correspondaient à celles observées dans l'étude CLEOPATRA. Lors de l'étude NEOSPHERE, deux patients du groupe pertuzumab en association avec le docétaxel ont présenté une anaphylaxie. Dans les essais TRYPHAENA et APHINITY, la fréquence globale des réactions d'hypersensibilité / d'anaphylaxie a été plus élevée dans le groupe traité par le pertuzumab en association avec le schéma TCH (13,2 % et 7,6 %, respectivement); parmi ces manifestations, 2,6 % et 1,3 %, respectivement, étaient de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI. Dans l'essai APHINITY, la fréquence des réactions d'hypersensibilité / d'anaphylaxie était de 4,9 % dans le groupe recevant le placebo en association avec le schéma TCH; parmi ces manifestations, 1,6 % étaient de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI.

Neutropénie fébrile

Dans l'essai pivot CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, aucun cas de neutropénie fébrile n'a été signalé après l'arrêt du docétaxel. La dose médiane totale de docétaxel était de 940,8 mg dans le groupe recevant le pertuzumab et de 1 008,0 mg dans le groupe recevant le placebo. La neutropénie fébrile est survenue chez 13,7 % des patients recevant le pertuzumab et 7,6 % des patients recevant le placebo. Les décès liés au traitement de 1,2 % des patients traités par le pertuzumab et de 1,5 % des patients traités par placebo étaient surtout causés par une neutropénie fébrile, une infection ou les deux.

Dans l'essai APHINITY, la neutropénie fébrile est survenue chez 12,1 % des patients traités par le pertuzumab et 11,1 % des patients ayant reçu le placebo.

Pendant la période du traitement néoadjuvant de l'essai NEOSPHERE, une neutropénie fébrile est survenue chez 8,4 % des patients recevant l'association pertuzumab + trastuzumab + docétaxel et chez 7,5 % des patients recevant l'association trastuzumab + docétaxel. Pendant la période du traitement néoadjuvant de l'essai TRYPHAENA, une neutropénie fébrile est survenue chez 18,1 % des patients recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le schéma FEC, suivi par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel; chez 9,3 % des patients traités par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel après le schéma FEC; et chez 17,1 % des patients traités par le pertuzumab en association avec le schéma TCH.

Diarrhée

Dans l'essai pivot CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, la diarrhée est survenue chez 68,6 % des patients sous pertuzumab et 48,2 % des patients sous placebo. La plupart des manifestations étaient d'intensité légère ou modérée, et celles-ci sont survenues durant les premiers cycles de traitement. La fréquence des diarrhées de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE du NCI était de 9,8 % chez les patients recevant le pertuzumab comparativement à 5,1 % chez les patients recevant le placebo. La durée médiane de l'épisode le plus long a été de 18 jours chez les patients sous pertuzumab et de 8 jours chez les patients recevant le placebo. Les patients ayant signalé de la diarrhée ont bien répondu à une prise en charge proactive à l'aide de médicaments contre la diarrhée.

Dans l'essai APHINITY, l'incidence de diarrhée était plus élevée dans le groupe recevant le pertuzumab (71,2 %) que dans le groupe recevant le placebo (45,2 %). Une diarrhée de grade 3 et plus a été signalée chez 9,8 % des patients sous pertuzumab comparativement à 3,7 % des patients recevant le placebo. La majorité des manifestations signalées étaient de grade 1 ou 2. La fréquence de diarrhée (tous grades) la

plus élevée a été observée durant la phase de traitement ciblé + une chimiothérapie à base de taxane (61,4 % des patients recevant le pertuzumab par rapport à 33,8 % des patients sous placebo). La diarrhée a été beaucoup moins fréquente après l'arrêt de la chimiothérapie, survenant chez 18,1 % des patients du groupe traité par le pertuzumab par rapport à 9,2 % des patients recevant le placebo durant la phase de traitement ciblé après la chimiothérapie. La durée médiane de l'épisode le plus long a été de 35 jours dans le groupe traité par pertuzumab + trastuzumab + une chimiothérapie par rapport à 13 jours dans le groupe recevant pertuzumab + trastuzumab. Les patients âgés (> 65 ans) présentaient un risque plus élevé de diarrhée que les patients plus jeunes (< 65 ans).

Pendant la période du traitement néoadjuvant de l'essai NEOSPHERE, 45,8 % des patients recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et 33,6 % des patients recevant le trastuzumab et le docétaxel ont subi une diarrhée. Pendant la période du traitement néoadjuvant de l'essai TRYPHAENA, 61,1 % des patients recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le schéma FEC suivi par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel ont subi une diarrhée, comparativement à 61,3 % des patients recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel après le schéma FEC, et à 72,4 % des patients recevant le pertuzumab en association avec le schéma TCH. La majorité des cas étaient de grade 1 ou 2; une diarrhée de grade > 3 a été signalée chez 4 %, 5 % et 12 % des patients des trois groupes de l'étude, respectivement.

Éruption cutanée

Dans l'essai pivot CLEOPATRA portant sur le cancer du sein métastatique, 52,2 % des patients traités par le pertuzumab ont présenté une éruption cutanée par rapport à 39,1 % des patients recevant le placebo. La plupart des manifestations étaient de grade 1 ou 2 et ont été observées au cours des deux premiers cycles; les patients ont répondu aux traitements standards, tel qu'un traitement topique ou oral contre l'acné.

Dans l'essai APHINITY, les éruptions cutanées sont survenues chez 25,8 % des patients du groupe pertuzumab par rapport à 20,3 % des patients du groupe placebo. La plupart des éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2.

Lors de l'essai NEOSPHERE, une éruption cutanée est survenue chez 26,2 % des patients traités par le pertuzumab, le trastuzumab et le docétaxel et chez 21,5 % des patients traités par le trastuzumab et le docétaxel. La plupart des éruptions cutanées étaient de grade 1 ou 2. Lors de l'essai TRYPHAENA, une éruption cutanée est survenue chez 19,4 % des patients recevant le pertuzumab, le trastuzumab et le schéma FEC, suivi par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel; chez 10,7 % des patients traités par le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel après le schéma FEC; et chez 21,1 % des patients traités par le pertuzumab en association avec le schéma TCH. Un seul cas d'éruption cutanée de grade 3, survenu dans le groupe traité par PERJETA en association avec le schéma TCH, a été signalé.

8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation

Aucune nouvelle RIM n'a été relevée depuis la commercialisation.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions médicament-médicament.

Pertuzumab intraveineux

Une étude secondaire comptant 37 des patients de l'essai pivot WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA) n'a révélé aucun signe d'interaction entre le pertuzumab et le trastuzumab ou entre le pertuzumab et le docétaxel. Cette absence d'interaction médicament-médicament a été confirmée par les données pharmacocinétiques d'une étude secondaire comptant 36 des patients de l'étude APHINITY.

Cinq études ont évalué les effets du pertuzumab sur la pharmacocinétique d'agents cytotoxiques administrés en concomitance : le docétaxel, le paclitaxel, la gemcitabine, la capécitabine, le carboplatine et l'erlotinib. Aucun signe d'interaction pharmacocinétique entre le pertuzumab et ces agents n'a été détecté. La pharmacocinétique du pertuzumab pendant ces études était comparable à celle observée lors des études sur la monothérapie.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plante médicinale n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le pertuzumab et le trastuzumab sont des anticorps monoclonaux humanisés recombinants de type IgG1 κ qui ciblent le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, également appelé c-erbB-2), une glycoprotéine transmembranaire ayant une activité tyrosine kinase intrinsèque. Le pertuzumab et le trastuzumab se lient à des épitopes distincts de la protéine HER2, les sous-domaines II et IV, respectivement, sans entrer en compétition, et possèdent des modes d'action complémentaires qui perturbent la signalisation de la protéine HER2. Cela accentue l'activité anti-proliférative *in vitro* et *in vivo* lorsque le pertuzumab et le trastuzumab sont administrés conjointement.

De plus, la portion Fc de leurs régions charpentes IgG1 assure une activation puissante de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA). *In vitro*, la CCDA associée au pertuzumab et au trastuzumab s'exerce de manière préférentielle sur les cellules cancéreuses qui surexpriment HER2, comparativement aux cellules cancéreuses qui ne surexpriment pas cette protéine.

10.2 Pharmacodynamie

Voir la section 10.1 Mode d'action.

10.3 Pharmacocinétique

Le [Tableau 14](#) fait état de l'exposition au pertuzumab et au trastuzumab après l'administration sous-cutanée de PHESGO (dose d'attaque de 1 200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, suivie de la dose d'entretien de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab toutes les 3 semaines) dans l'étude FEDERICA. Les résultats pharmacocinétiques au regard du critère d'évaluation principal du pertuzumab, soit la concentration minimale (C_{\min}) au cycle 7 (c'est-à-dire avant l'administration de la dose du cycle 8), témoignent de la non-infériorité du pertuzumab contenu dans PHESGO, par rapport au pertuzumab intraveineux (voir le [Tableau 12](#)).

Tableau 12 Résumé des statistiques pour la C_{\min} (mcg/ml) sérique du pertuzumab observée au cycle 7 (avant la dose du cycle 8)

	Groupe pertuzumab i.v. + trastuzumab i.v. N = 203 ^c	Groupe PHESGO s.c. N = 206 ^c
Moyenne	78,5	93,7
Moyenne géométrique	72,4	88,7
Minimum-maximum	0,5–180,0	30,2–201,0
É.-T.	26,8	31,5
CV (%)	34,1	33,6
RMG ^a	1,22	
IC à 90 % du RMG ^b	1,14–1,31	

CV = coefficient de variation; É.-T. = écart-type; IC = intervalle de confiance; i.v. = voie intraveineuse; RMG = rapport des moyennes géométriques; s.c. = voie sous-cutanée

^a Rapport du groupe du traitement expérimental (groupe ayant reçu l'association à dose fixe par voie sous-cutanée; PHESGO) sur le groupe de traitement de référence (groupe traité par voie intraveineuse)

^b Critère de non-infériorité rempli (limite inférieure de l'IC à 90 % > 0,8)

^c Parmi les 252 patients traités par l'association pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse (P + H i.v.) et les 248 patients traités par l'association à dose fixe par voie sous-cutanée (PH s.c.; PHESGO) répartis aléatoirement, 239 patients du groupe P + H i.v. et 234 patients du groupe PH s.c. ont subi les évaluations pharmacocinétiques préalables à l'administration de la dose du cycle 8. De ces patients, 36 du groupe P + H i.v. et 28 du groupe PH s.c. ont été exclus de la population traitée selon le protocole en raison d'au moins une infraction au protocole prédéfini d'analyse pharmacocinétique. Les motifs d'exclusion les plus fréquents dans les deux groupes de traitement étaient un retard dans le prélèvement pour la mesure de la C_{\min} sérique au jour 21 (13 patients du groupe P + H i.v. et 17 patients du groupe PH s.c.) et un retard de plus de 7 jours dans l'administration d'une dose (17 patients du groupe P + H i.v. et 9 patients du groupe PH s.c.). Dans la population traitée selon le protocole, les groupes de traitement étaient bien équilibrés au chapitre des motifs d'exclusion.

Les résultats pharmacocinétiques au regard du critère d'évaluation secondaire, la C_{\min} du trastuzumab au cycle 7 (c'est-à-dire avant la dose du cycle 8), témoignent de la non-infériorité du trastuzumab contenu dans PHESGO (voir le [Tableau 13](#)).

Tableau 13 Résumé des statistiques pour la C_{min} (mcg/ml) sérique du trastuzumab observée au cycle 7 (avant la dose du cycle 8)

	Groupe pertuzumab i.v. + trastuzumab i.v. N = 203 ^c	Groupe PHESGO s.c. N = 206 ^c
Moyenne	47,1	61,6
Moyenne géométrique	43,2	57,5
Minimum-maximum	0,5-95,2	16,5-150,0
É.-T.	16,3	22,8
CV (%)	34,7	37,0
RMG^a	1,33	
IC à 90 % du RMG^b	1,24-1,43	

CV = coefficient de variation; É.-T. = écart-type; IC = intervalle de confiance; i.v. = voie intraveineuse; RMG = rapport des moyennes géométriques; s.c. = voie sous-cutanée

^a Rapport du groupe du traitement expérimental (groupe ayant reçu l'association à dose fixe par voie sous-cutanée; PHESGO) sur le groupe de traitement de référence (groupe traité par voie intraveineuse)

^b Critère de non-infériorité rempli (limite inférieure de l'IC à 90 % > 0,8)

^c Parmi les 252 patients traités par l'association pertuzumab-trastuzumab par voie intraveineuse (P + H i.v.) et les 248 patients traités par l'association à dose fixe par voie sous-cutanée (PH s.c.; PHESGO) répartis aléatoirement, 239 patients du groupe P + H i.v. et 234 patients du groupe PH s.c. ont subi les évaluations pharmacocinétiques préalables à l'administration de la dose du cycle 8. De ces patients, 36 patients du groupe P + H i.v. et 28 patients du PH s.c. ont été exclus de la population traitée selon le protocole en raison d'au moins une infraction au protocole prédéfini d'analyse pharmacocinétique. Les motifs d'exclusion les plus fréquents dans les deux groupes de traitement étaient un retard dans le prélèvement pour la mesure de la C_{min} sérique au jour 21 (13 patients du groupe P + H i.v. et 17 patients du groupe PH s.c.) et un retard de plus de 7 jours dans l'administration d'une dose (17 patients du groupe P + H i.v. et 9 patients du groupe PH s.c.). Dans la population traitée selon le protocole, les groupes de traitement étaient bien équilibrés au chapitre des motifs d'exclusion.

Un modèle d'analyse pharmacocinétique de population avec élimination linéaire à partir du compartiment central a été élaboré au moyen des données groupées sur la pharmacocinétique du pertuzumab contenu dans PHESGO et du pertuzumab intraveineux tirées de l'étude FEDERICA, afin de décrire les concentrations pharmacocinétiques de pertuzumab observées après l'administration de PHESGO par voie sous-cutanée et de pertuzumab par voie intraveineuse.

Un modèle d'analyse pharmacocinétique de population avec élimination non linéaire et linéaire parallèle à partir du compartiment central a été élaboré au moyen des données groupées sur la pharmacocinétique du trastuzumab tirées de l'étude de phase III BO22227 (HannaH) comparant le trastuzumab sous-cutané au trastuzumab intraveineux, afin de décrire les concentrations pharmacocinétiques observées après l'administration de trastuzumab sous-cutané ou de trastuzumab intraveineux à des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2.

L'exposition au pertuzumab et au trastuzumab prédite à l'aide du modèle pharmacocinétique de population est indiquée au [Tableau 14](#) ci-après.

Tableau 14 Exposition au pertuzumab et au trastuzumab (médiane du 5^e au 95^e percentile) après l'administration sous-cutanée de PHESGO ou l'administration intraveineuse de pertuzumab ou de trastuzumab^a

Paramètre		Pertuzumab contenu dans PHESGO	Pertuzumab intraveineux	Trastuzumab contenu dans PHESGO ^b	Trastuzumab intraveineux ^b
C_{\min} (mcg/ml)	Cycle 5	85,1 (48,7–122,5)	74,9 (47,8–99,8)	27,7 (13,6–43,2)	31,4 (21,1–50,9)
	Cycle 7	88,9 (51,8–142,5)	78,5 (41,3–114,9)	57,5 (27,2–92,7)	44,9 (29,7–76,2)
C_{\max} (mcg/ml)	Cycle 5	106,5 (62,9–152,6)	304,8 (191,1–409,7)	44,6 (31,0–63,1)	172,9 (133,7–238,9)
	Cycle 7	149,5 (88,5–218,5)	225,9 (158,5–301,8)	117,3 (72,2–166,6)	169,1 (130,6–238,9)
SSC _{0–21 jours} (mcg/ml •jour)	Cycle 5	2 306,9 (1 388,4–3 376,2)	2 519,7 (1 898,4–3 138,9)	1 023,8 (634,3–1 442,6)	1 341,0 (1 033,1–2 029,0)
	Cycle 7	2 569,3 (1 487,4–3 786,1)	2 454,3 (1 561,4–3 346,1)	1 838,7 (1 024,3–2 715,5)	1 668,6 (1 264,7–2 576,9)

^a Première dose de PHESGO, de pertuzumab intraveineux et de trastuzumab intraveineux administrée au cycle 5.

^b Modèle pharmacocinétique de population de l'étude BO22227 (HannaH) utilisé pour simuler le profil pharmacocinétique du trastuzumab.

Absorption : la concentration sérique maximale (C_{\max}) médiane (CV [%]) du pertuzumab contenu dans PHESGO et l'intervalle médian (min.-max.) avant l'atteinte de la concentration maximale (T_{\max}) ont été de 157 (25,3 %) mcg/ml et de 3,82 (0,785–21,1) jours, respectivement. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue a été de 0,712 et la constante de vitesse d'absorption (K_a) du premier ordre, de 0,348 (1/jour).

La C_{\max} médiane (CV [%]) du trastuzumab contenu dans PHESGO et le T_{\max} médian (min.-max.) ont été de 114 (27,9 %) mcg/ml et de 3,84 (0,795–21,9) jours, respectivement. D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue a été de 0,771 et la constante de vitesse d'absorption (K_a) du premier ordre, de 0,404 (1/jour).

Distribution : d'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution du compartiment central du pertuzumab contenu dans PHESGO chez un patient type était de 2,77 litres.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution du compartiment central du trastuzumab sous-cutané chez un patient type était de 2,91 litres.

Métabolisme : le métabolisme de PHESGO n'a pas été étudié directement. Les anticorps sont surtout éliminés par catabolisme.

Élimination : d'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du pertuzumab contenu dans PHESGO a été de 0,163 l/jour, et sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), d'environ 24,3 jours.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance linéaire du trastuzumab sous-cutané a

été de 0,111 l/jour. D'après les estimations, au moins 95 % des patients atteindront une concentration de trastuzumab < 1 mcg/ml (environ 3 % de la $C_{\min, \text{éq}}$ prédite pour la population, ou élimination d'environ 97 %) dans les 7 mois suivant l'administration de la dernière dose.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de PHESGO chez les enfants. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de PHESGO chez les personnes âgées.

Il est ressorti des analyses pharmacocinétiques de population menées sur le pertuzumab contenu dans PHESGO et le pertuzumab intraveineux que l'âge (N = 489 de 25–80 ans dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'étude FEDERICA et N = 444 de 18–84 ans dans l'analyse pharmacocinétique de population l'ancienne préparation intraveineuse de pertuzumab) n'a pas d'incidence significative sur la pharmacocinétique du pertuzumab. Les données sur les patients âgés de plus de 75 ans qui ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'étude FEDERICA (N = 2) et dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'ancienne préparation intraveineuse de pertuzumab (N = 34) étaient limitées.

Il est ressorti des analyses pharmacocinétiques de population menées sur le trastuzumab administré par voie sous-cutanée et intraveineuse (étude Hannah) que l'âge (N = 595 de 24–82 ans) n'a pas d'effet sur l'élimination du trastuzumab. Les données sur les patients âgés de plus de 75 ans qui ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'étude Hannah (N = 6) étaient limitées.

- **Insuffisance hépatique** : aucune étude officielle n'a porté sur la pharmacocinétique de PHESGO chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : aucune étude officielle n'a porté sur la pharmacocinétique de PHESGO chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Il s'est avéré dans les analyses pharmacocinétiques de population menées sur le pertuzumab contenu dans PHESGO et le pertuzumab intraveineux qu'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] selon la formule de Cockcroft-Gault ≥ 60 ml/min et < 90 ml/min, n = 158 dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'étude FEDERICA, ClCr ≥ 50 ml/min et < 80 ml/min, n = 158 dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'ancienne préparation intraveineuse de pertuzumab) ou modérée (ClCr ≥ 30 ml/min et < 60 ml/min, n = 26 dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'étude FEDERICA; ClCr ≥ 30 ml/min et < 50 ml/min, n = 38 dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'ancienne préparation intraveineuse de pertuzumab) n'a pas d'incidence sur l'exposition au pertuzumab. Seules des données limitées recueillies auprès de patients atteints d'une insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min, n = 3 dans l'analyse pharmacocinétique de population de l'ancienne préparation intraveineuse de pertuzumab) ont été incluses dans les analyses; il n'est donc pas possible de tirer des conclusions définitives sur l'impact d'une insuffisance rénale grave sur la pharmacocinétique du pertuzumab.

Une analyse pharmacocinétique de population menée sur le trastuzumab administré par voies sous-cutanée et intraveineuse a montré que l'insuffisance rénale (modérée [ClCr ≥ 30 ml/min et

< 50 ml/min, n = 3]; légère [ClCr \geq 50 ml/min et < 80 ml/min, n = 144]) n'a pas d'incidence sur l'élimination du trastuzumab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les fioles de PHESGO entre 2 à 8 °C. NE PAS CONGELER et NE PAS AGITER. Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage. Garder la fiole dans sa boîte pour la protéger de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La dose d'attaque (1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab) et la dose d'entretien (600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab) de PHESGO sont des solutions stériles prêtes à l'emploi, incolores à légèrement brunâtres et conditionnées dans des fioles à usage unique. PHESGO doit être utilisé uniquement pour des injections sous-cutanées et n'a pas à être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

La solution PHESGO doit être préparée par un professionnel de la santé selon une technique d'asepsie.

Inspecter visuellement PHESGO avant l'administration afin de garantir l'absence de particules et de changement de couleur. Ne pas agiter.

Comme PHESGO ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien, il doit être utilisé immédiatement une fois transféré de la fiole à la seringue. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, sa préparation doit être effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées. Une fois transféré de la fiole à la seringue, le médicament est physiquement et chimiquement stable pendant 28 jours à une température de 2 à 8 °C, ou pendant 24 heures à une température de 9 à 30 °C.

Une fois la solution transférée dans la seringue, il est recommandé de remplacer l'aiguille utilisée pour ce faire par un capuchon pour seringue afin d'éviter que la solution ne s'assèche et que la qualité du médicament soit compromise. Apposer une étiquette adhésive détachable sur la seringue. L'aiguille d'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration, après quoi le volume doit être ajusté à 10 ml (dose d'entretien de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab) ou à 15 ml (dose d'attaque de 1 200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab).

Aucune incompatibilité entre PHESGO et le polypropylène, le polycarbonate, le polyuréthane, le polyéthylène, le polychlorure de vinyle et l'éthylène-propylène fluoré n'a été observée.

Les directives suivantes doivent être strictement respectées concernant l'emploi et l'élimination des seringues et des autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- Ne jamais réutiliser les aiguilles et les seringues.
- Déposer toutes les aiguilles et seringues utilisées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants (contenant jetable résistant à la perforation).

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : pertuzumab

Nom chimique : immunoglobuline G1, anti-(récepteur neu humain) (chaîne lourde de l'anticorps monoclonal 2C4 humain-murin), disulfure avec la chaîne κ de l'anticorps monoclonal 2C4 humain-murin, dimère

Formule moléculaire et masse moléculaire : le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 κ dont la masse moléculaire est de 148 088 daltons. Il contient des régions charpentes humaines et les régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps murin qui se fixe au domaine extracellulaire de HER2. Le pertuzumab comporte un site de glycosylation dans une position d'asparagine (Asn299) qui est conservé dans des chaînes lourdes d'anticorps humain de type IgG1. La structure G0 est la glycoforme prédominante.

Le pertuzumab agit en bloquant l'association de HER2 avec les autres membres de la famille HER, notamment HER1 (R-EGF), HER3 et HER4. Le pertuzumab prévient aussi l'homodimérisation de HER2. Ainsi, le pertuzumab inhibe les voies de signalisation intracellulaires provenant du ligand, la protéine kinase activée par les mitogènes et la phosphatidylinositol kinase de type 3 (PI3K). L'inhibition de ces voies de signalisation peut donner lieu à l'arrêt de la croissance cellulaire et à l'apoptose. Par ailleurs, le pertuzumab est un médiateur de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : trastuzumab

Nom chimique : trastuzumab

La dénomination adoptée aux États-Unis (USAN) de l'anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-p185^{HER2} (rhuMAb HER2) est le trastuzumab (numéro d'homologation CAS 180288-69-1).

Formule moléculaire et masse moléculaire : le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 κ dont la masse moléculaire est de 148 220 daltons. Il contient des régions charpentes humaines et les régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps murin qui se fixe au domaine extracellulaire de HER2. Le trastuzumab comporte un site de glycosylation dans une position d'asparagine (Asn300) qui est conservé dans des chaînes lourdes d'anticorps humain de type IgG1.

Le trastuzumab se lie de façon spécifique et avec une grande affinité au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 et inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2, à la fois *in vitro* et *in vivo*. Le trastuzumab mobilise également les cellules du système immunitaire par l'entremise de sa portion Fc afin de déclencher une cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA).

Norme pharmaceutique : reconnue

Caractéristiques du produit

PHESGO associe le pertuzumab au trastuzumab, deux anticorps monoclonaux monovalents humanisés (en fonction de leurs régions charpentes IgG1).

Le pertuzumab et le trastuzumab sont des anticorps monoclonaux IgG1κ qui ciblent respectivement les sous-domaines extracellulaires II et IV du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), un membre de la famille des récepteurs du R-EGF. La liaison du pertuzumab et du trastuzumab aux cellules cancéreuses qui surexpriment HER2 provoque l'inhibition de la voie de signalisation en aval de HER2 stimulant la croissance cellulaire et favorise la mort cellulaire par l'entremise de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (CCDA).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodes et données démographiques des études

Tableau 15 Résumé des méthodes et des données démographiques des essais cliniques dans les indications données

Numéro de l'étude/plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (% H/F)
Cancer du sein au stade précoce				
WO40324 (FEDERICA) Étude ouverte et multicentrique de phase III, à deux groupes, avec randomisation	Groupe A^a : P + H i.v. Dose d'attaque : trastuzumab i.v. : 8 mg/kg pertuzumab : 840 mg Dose d'entretien : trastuzumab i.v. : 6 mg/kg (toutes les 3 semaines) pertuzumab : 420 mg (toutes les 3 semaines) Groupe B : association à dose fixe PH s.c. Dose d'attaque : PHESGO (1 200 mg de pertuzumab + 600 mg de trastuzumab) Dose d'entretien : PHESGO (600 mg de pertuzumab + 600 mg trastuzumab) (toutes les 3 semaines)	Groupe A n = 252 Groupe B n = 248	Groupe A 50 ans (27–76) Groupe B 52 ans (25–81)	Groupe A 0,8/99,2 Groupe B 0/100
WO20697 (NEOSPHERE) Étude ouverte et multicentrique de phase II, à quatre	Traitement néoadjuvant (4 cycles) : Pertuzumab : 420 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 840 mg)	Groupe A n = 107	Groupe A 50,9 ans (32–74)	0/100

<p>groupes et avec randomisation évaluant le traitement néoadjuvant par :</p> <p>Groupe A : T + D Groupe B : Ptz + T + D Groupe C : Ptz + T Groupe D : Ptz + D</p>	<p><u>Trastuzumab</u> : 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 8 mg/kg)</p> <p><u>Docétaxel</u> : 75 mg/m² jusqu'à 100 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines</p> <p>Traitement adjuvant pendant une période pouvant aller jusqu'à 1 an :</p> <p><u>Trastuzumab</u> : 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines</p> <p><u>Schéma FEC :</u></p> <p>5-fluorouracile : 600 mg/m² (dose maximale de 1 200 mg)</p> <p>Épirubicine : 90 mg/m²</p> <p>Cyclophosphamide : 600 mg/m², (dose maximale de 1 200 mg)</p> <p><u>Docétaxel</u> : 75 mg/m² jusqu'à 100 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines (groupe C seulement)</p>	<p>Groupe B n = 107</p> <p>Groupe C n = 107</p> <p>Groupe D n = 96</p>	<p>Groupe B 49,6 ans (28–77)</p> <p>Groupe C 49,7 ans (22–80)</p> <p>Groupe D 48,9 ans (27–70)</p>	
<p>BO25126 (APHINITY) Étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, à double insu et à deux groupes, avec randomisation</p> <p>Groupe A : chimiothérapie + P + T</p> <p>Groupe B : chimiothérapie + placebo + T</p> <p>Chimiothérapies : FEC/FAC → Pac/Doc AC/EC → Pac/Doc Doc + Carbo</p>	<p>Groupe A : <u>pertuzumab (P)</u> : 420 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 840 mg), 18 cycles <u>trastuzumab (T)</u> : 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 8 mg/kg), 18 cycles</p> <p>Groupe B : <u>placebo</u> : par voie i.v. toutes les 3 semaines, 18 cycles <u>trastuzumab (T)</u> : 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 8 mg/kg), 18 cycles</p> <p>Chimiothérapies : <u>FEC ou FAC :</u> F : 500–600 mg/m² E : 90–120 mg/m² ou A : 50 mg/m² C : 500–600 mg/m²</p>	<p>Groupe A n = 2 400</p> <p>Groupe B n = 2 404</p>	<p>Groupe A 51,7 ans (22–86)</p> <p>Groupe B 51,4 ans (18–85)</p>	<p>Groupe A 0,1/99,9</p> <p>Groupe B 0,3/99,7</p>

	<p>par voie i.v. toutes les 3 semaines, 3–4 cycles</p> <p><u>AC ou EC :</u> A : 60 mg/m² ou E : 90–120 mg/m² C : 500–600 mg/m²</p> <p>par voie i.v. toutes les 3 semaines OU toutes les 2 semaines avec un traitement de soutien par un G-CSF, 4 cycles</p> <p><u>Docétaxel (doc) :</u> 75–100 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines, 3–4 cycles OU 75 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines, 6 cycles en association avec le carboplatine</p> <p><u>Paclitaxel (pac) :</u> 80 mg/m² par voie i.v. toutes les semaines, 12 cycles</p> <p><u>Carboplatine :</u> SSC de 6 (dose maximale de 900 mg), par voie i.v. toutes les 3 semaines, 6 cycles</p>			
--	--	--	--	--

Cancer du sein métastatique

<p><u>WO20698/</u> <u>TOC4129g</u> <u>(CLEOPATRA)</u> Étude multicentrique de phase III, contrôlée par placebo, à double insu et à deux groupes, avec randomisation</p>	<p>Groupe A : P + T + doc Groupe B : placebo + T + doc <u>Pertuzumab (P) :</u> 420 mg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 840 mg) <u>Trastuzumab (T) :</u> 6 mg/kg par voie i.v. toutes les 3 semaines (dose d'attaque de 8 mg/kg) <u>Docétaxel (Doc) :</u> 75 mg/m² jusqu'à 100 mg/m² par voie i.v. toutes les 3 semaines, 6 cycles <u>Placebo :</u> par voie i.v. toutes les 3 semaines</p>	Groupe A n = 402	Groupe A 53,4 ans (22–82)	Groupe A 0/100
		Groupe B n = 406	Groupe B 53,5 ans (27–89)	Groupe B 0,5/99,5

AC = doxorubicine et cyclophosphamide; Carbo = carboplatine; doc = docetaxel; EC = épirubicine et cyclophosphamide; FAC = 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide; FEC = 5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide; G-CSF = facteur stimulant les colonies de granulocytes; i.v. = intraveineux; PH = pertuzumab + trastuzumab; s.c. = sous-cutané; SSC = surface sous la courbe

^a Après l'intervention chirurgicale (à compter du cycle 9), les patients du groupe A ont continué de recevoir le pertuzumab (PERJETA) et étaient autorisés à passer du trastuzumab intraveineux (HERCEPTIN) au trastuzumab sous-cutané (HERCEPTIN s.c.), à la discrétion de l'investigateur, dans les pays où le trastuzumab s.c. est d'utilisation courante.

Cancer du sein au stade précoce

Association à dose fixe de pertuzumab et de trastuzumab (PHESGO)

Étude FEDERICA (WO40324)

L'étude multicentrique ouverte avec randomisation FEDERICA a été menée chez 500 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce opérable ou localement avancé (inflammatoire compris) surexprimant HER2 (taille de la tumeur > 2 cm ou atteinte ganglionnaire), qui ont reçu un traitement néoadjuvant et adjuvant. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante parallèlement à 4 cycles de traitement par PHESGO (dose d'attaque = 1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab; dose d'entretien = 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab) ou par le pertuzumab intraveineux (dose d'attaque = 840 mg; dose d'entretien = 420 mg) et le trastuzumab intraveineux (dose d'attaque = 8 mg/kg; dose d'entretien = 6 mg/kg) durant les cycles 5 à 8. Les investigateurs ont sélectionné l'un des deux schémas de chimiothérapie néoadjuvante suivants pour chacun des patients :

- 4 cycles de doxorubicine (60 mg/m²) et de cyclophosphamide (600 mg/m²) toutes les 2 semaines, suivis par le paclitaxel (80 mg/m²) chaque semaine pendant 12 semaines; ou
- 4 cycles de doxorubicine (60 mg/m²) et de cyclophosphamide (600 mg/m²) toutes les 3 semaines, suivis par 4 cycles de docétaxel (75 mg/m² pour le premier cycle et 100 mg/m² aux cycles subséquents à la discrétion de l'investigateur) toutes les 3 semaines.

Après l'intervention chirurgicale, les patients ont poursuivi le même traitement qu'avant par PHESGO ou le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse, pendant 14 cycles supplémentaires, pour un total de 18 cycles de traitement ciblant HER2. Les patients ont également reçu une radiothérapie adjuvante et une endocrinothérapie, conformément aux pratiques de l'établissement. Dans le cas du traitement adjuvant, le remplacement du trastuzumab intraveineux par le trastuzumab sous-cutané était autorisé, à la discrétion de l'investigateur. Le traitement ciblant HER2 a été administré toutes les 3 semaines, conformément au calendrier d'administration indiqué au [Tableau 16](#) ci-après.

Tableau 16 Posologie et administration de PHESGO, du pertuzumab intraveineux, du trastuzumab intraveineux et du trastuzumab sous-cutané

Médicament	Administration	Dose	
		d'attaque	d'entretien
PHESGO (pertuzumab et trastuzumab)	Injection sous-cutanée	80 mg/ml (1 200 mg) de pertuzumab et 40 mg/ml (600 mg) de trastuzumab	60 mg/ml (600 mg) de pertuzumab et 60 mg/ml (600 mg) de trastuzumab
Pertuzumab	Perfusion intraveineuse	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Perfusion intraveineuse	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Injection sous-cutanée	600 mg (120 mg/ml)	

L'étude FEDERICA était conçue pour démontrer la non-infériorité du pertuzumab contenu dans PHESGO par rapport au pertuzumab intraveineux en fonction de la C_{\min} sérique au cycle 7 (avant la dose du cycle 8) (critère d'évaluation principal). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la non-infériorité du trastuzumab contenu dans PHESGO par rapport au trastuzumab intraveineux en fonction de la C_{\min} sérique au cycle 7, ainsi que les résultats relatifs à l'efficacité (réponse pathologique complète totale [RPCT]) et à l'innocuité. L'analyse de la RPCT (critère d'évaluation de l'efficacité) était considérée comme exploratoire.

Pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse

Traitement néoadjuvant

Étude NEOSPHERE (WO20697)

L'étude NEOSPHERE est un essai clinique multicentrique de phase II avec randomisation mené en mode ouvert chez 417 patients atteints d'un cancer du sein opérable, localement avancé ou inflammatoire surexprimant HER2 (T2-4d), qui devaient recevoir un traitement néoadjuvant.

Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'un des quatre schémas néoadjuvants suivants avant la chirurgie :

- le trastuzumab plus le docétaxel;
- le pertuzumab plus le trastuzumab et le docétaxel;
- le pertuzumab plus le trastuzumab;
- le pertuzumab plus le docétaxel.

La randomisation a été stratifiée en fonction du type de cancer du sein (opérable, localement avancé ou inflammatoire) et de la présence de récepteurs des œstrogènes (RE) ou de la progestérone (RP).

Le pertuzumab et le trastuzumab ont été administrés par voie intraveineuse (voir le [Tableau 16](#)) toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. Le docétaxel a été administré par perfusion intraveineuse à une dose initiale de 75 mg/m² toutes les 3 semaines pendant 4 cycles. À la discrétion de l'investigateur, cette dose pouvait passer à 100 mg/m² si la dose initiale avait été bien tolérée. Après la chirurgie, tous les patients ont reçu 3 cycles de traitement par le 5-fluorouracile (600 mg/m²), l'épirubicine (90 mg/m²) et le cyclophosphamide (600 mg/m²) (FEC) par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, et le trastuzumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à ce qu'une année de traitement soit écoulée. Les patients du groupe pertuzumab en association avec le trastuzumab ont reçu 4 cycles de traitement par le docétaxel toutes les 3 semaines après la chirurgie et avant le schéma FEC.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse complète pathologique (RCp) dans le sein (ypT0/is). Les taux de RCp exploratoires additionnels comprenaient le statut ganglionnaire (ypT0/isN0 et ypT0N0).

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées; l'âge médian était de 49-50 ans; la majorité des sujets étaient de race blanche (71 %) et tous étaient de sexe féminin. Dans l'ensemble, 7 % des patients étaient atteints d'un cancer du sein inflammatoire, 32 % étaient atteints d'un cancer du sein localement avancé et 61 % étaient atteints d'un cancer du sein opérable. Environ la moitié des patients de chaque groupe de traitement étaient atteints d'un cancer hormonodépendant (défini par la présence positive de RE et/ou de RP).

Traitement adjuvant

Étude APHINITY (BO25126)

L'étude de phase III multicentrique et contrôlée par placebo avec randomisation APHINITY a été menée à double insu chez 4 804 patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce surexprimant HER2, dont la tumeur primitive avait été excisée avant la randomisation. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le pertuzumab ou un placebo, en association avec un traitement adjuvant par le trastuzumab et une chimiothérapie. Les patients ont été stratifiés en fonction du statut ganglionnaire, du statut des récepteurs hormonaux centraux, de la chimiothérapie adjuvante et de la version du protocole. Les investigateurs ont sélectionné l'un des schémas de chimiothérapie suivants à base d'anthracycline ou non pour chacun des patients :

- 3 ou 4 cycles du schéma FEC ou FAC (5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide), suivis par 3 ou 4 cycles de docétaxel ou 12 cycles hebdomadaires de paclitaxel;
- 4 cycles du schéma AC ou EC, suivis par 3 ou 4 cycles de docétaxel ou 12 cycles hebdomadaires de paclitaxel; ou
- 6 cycles de docétaxel en association avec le carboplatine.

Le pertuzumab (dose d'attaque = 840 mg/kg, dose d'entretien = 420 mg/kg) et le trastuzumab (dose d'attaque = 8 mg/kg, dose d'entretien = 6 mg/kg) ont été administrés par voie intraveineuse à compter du jour 1 du premier cycle de chimiothérapie à base de taxane, pendant un total de 52 semaines (maximum de 18 cycles) ou jusqu'à la récurrence de la maladie, le retrait du consentement ou la survenue d'un effet toxique non maîtrisable. Des doses standards de 5-fluorouracile, d'épirubicine, de doxorubicine, de cyclophosphamide, de docétaxel, de paclitaxel et de carboplatine ont été administrées. Après la fin de la chimiothérapie, les patients ont reçu une radiothérapie ou une hormonothérapie, conformément aux pratiques cliniques habituelles de l'établissement.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans maladie invasive (SSMI), définie comme l'intervalle entre la randomisation et la première occurrence d'une récurrence régionale ou locale homolatérale du cancer du sein invasif, d'une récurrence à distance, d'un cancer du sein invasif controlatéral ou d'un décès de toutes causes. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient, entre autres, la survie globale (SG).

Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés du point de vue des caractéristiques démographiques. L'âge médian était de 51 ans, et plus de 99 % des sujets étaient des femmes. La majorité des patients présentaient un cancer du sein avec atteinte des ganglions (63 %) ou à récepteurs hormonaux positifs (64 %), et étaient de race blanche (71 %). Tous avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 (88 %) ou de 1 (12 %). Le pourcentage de patients ayant reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline par rapport à une chimiothérapie sans anthracycline était de 78 % par rapport à 22 %.

Les patients traités par le pertuzumab et ceux ayant reçu le placebo ont reçu un nombre médian de 18 cycles de traitement anti-HER2.

Cancer du sein métastatique

Étude CLEOPATRA (WO20698)

L'étude de phase III multicentrique et contrôlée par placebo avec randomisation CLEOPATRA a été menée à double insu chez 808 patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable surexprimant HER2, et n'ayant jamais reçu d'agent anti-HER2 ni de chimiothérapie pour traiter des métastases. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir un placebo en association avec le trastuzumab et le docétaxel (groupe placebo) ou le pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel (groupe pertuzumab). La randomisation était stratifiée selon le type de traitement (*de novo* ou traitement préalable adjuvant/néoadjuvant) et la région géographique (Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Asie). Les patients ayant déjà reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant devaient avoir connu une période sans maladie d'au moins 12 mois avant d'être admis à l'étude.

Le pertuzumab (dose d'attaque de 840 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien de 420 mg/kg toutes les 3 semaines) et le trastuzumab (dose d'attaque de 8 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines) ont été administrés par voie intraveineuse. Les patients recevaient le pertuzumab et le trastuzumab jusqu'à la progression de la maladie, au retrait du consentement ou à la survenue d'un effet toxique non maîtrisable. La perfusion de docétaxel par voie intraveineuse à une dose initiale de 75 mg/m² se poursuivait toutes les 3 semaines pendant au moins 6 cycles. Si la dose initiale était bien tolérée, elle pouvait être portée à 100 mg/m² à la discrétion de l'investigateur.

Au moment de l'analyse primaire, le groupe placebo avait reçu en moyenne 16,2 cycles de traitement à l'étude et le groupe pertuzumab, 19,9 cycles.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (SSP), évaluée par un établissement d'examen indépendant (EEI) et définie comme l'intervalle entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès (de toute cause), si le décès était survenu dans les 18 semaines suivant la dernière évaluation tumorale.

Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la SG, la SSP (évaluée par l'investigateur) et le taux de réponse objective (TRO).

Les groupes de traitement étaient bien équilibrés du point de vue des caractéristiques démographiques des patients et des caractéristiques initiales des tumeurs. L'âge médian était de 54 ans (min.-max. : 22-89 ans), 59 % étaient de race blanche, 32 % étaient asiatiques et 4 % étaient de race noire. Il n'y avait que des femmes, à l'exception de 2 patients. Dix-sept pour cent des patients étaient inscrits en Amérique du Nord, 14 % en Amérique du Sud, 38 % en Europe et 31 % en Asie. Les caractéristiques pronostiques tumorales, notamment la présence de récepteurs hormonaux (positive, 48 %; négative, 50 %), de tumeurs viscérales (78 %) et de tumeurs uniquement non viscérales (22 %), étaient similaires dans les groupes de l'étude. Environ la moitié des sujets avaient déjà reçu un traitement adjuvant ou néoadjuvant anti-HER2 ou une chimiothérapie (placebo, 47 %; pertuzumab, 46 %). Parmi les patients dont les tumeurs portaient des récepteurs hormonaux, 45 % avaient reçu une hormonothérapie adjuvante préalablement et 11 % avaient reçu une hormonothérapie pour traiter des métastases. Onze pour cent des patients avaient reçu le trastuzumab préalablement comme traitement adjuvant ou néoadjuvant.

14.2 Résultats des études

Cette section traite de l'expérience clinique avec PHESGO (pertuzumab et trastuzumab) et avec le pertuzumab administré par voie intraveineuse en association avec le trastuzumab chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce ou métastatique surexprimant HER2. Dans toutes les études cliniques dont il est question ci-dessous, la surexpression de HER2 a été définie comme un score de 3+ selon l'immunohistochimie (IHC) ou un ratio de $\geq 2,0$ selon l'hybridation *in situ* (ISH), comme déterminé par un laboratoire central.

Cancer du sein au stade précoce

Association à dose fixe de pertuzumab et de trastuzumab (PHESGO)

Étude FEDERICA (WO40324)

Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés du point de vue des caractéristiques démographiques. L'âge médian des patients ayant reçu un traitement pendant l'étude était de 51 ans. La majorité des patients présentaient un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (61,2 %), avec atteinte des ganglions (57,6 %) et étaient de race blanche (65,8 %). La non-infériorité de l'exposition au pertuzumab et au trastuzumab contenus dans PHESGO a été démontrée (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). L'analyse exploratoire du critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, la RPCT, définie comme l'absence de maladie invasive dans le sein et l'aisselle (ypT0/is, ypN0), est exposée au [Tableau 17](#).

Tableau 17 Résumé de la réponse pathologique complète totale (RPCT)

	PHESGO (n = 248)	Pertuzumab + trastuzumab par voie intraveineuse (n = 252)
RPCT (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
IC à 95 % exact pour le taux de RPCT ¹	(53,28–65,84)	(52,18–65,64)
Différence quant au taux de RPCT (groupe s.-c. moins groupe i.v.)	0,15	
IC à 95 % pour la différence quant au taux de RPCT ²	-8,67–8,97	

s.-c. = sous-cutané; i.v. = intraveineux

¹ Intervalle de confiance binomial pour un échantillon unique, calculé par le test de Pearson-Clopper

² Une correction de continuité selon la méthode de Hauck-Anderson a été utilisée pour ce calcul.

Pertuzumab et trastuzumab par voie intraveineuse

Cancer du sein au stade précoce

Étude NEOSPHERE (WO20697)

Les résultats relatifs à l'efficacité sont présentés au [Tableau 18](#).

Tableau 18 Étude NEOSPHERE : résumé des données sur l'efficacité (population en intention de traiter)

Paramètre	Étude NEOSPHERE			
	T + D n = 107	Ptz + T + D n = 107	Ptz + T n = 107	Ptz + D n = 96
RCp ¹ n (%) [IC à 95 %] ²	31 (29,0 %) [20,6–38,5]	49 (45,8 %) [36,1–55,7]	18 (16,8 %) [10,3–25,3]	23 (24,0 %) [15,8–23,7]
Valeur <i>p</i> ³		0,0141 (vs T+D)	0,0198 (vs T+D)	0,0030 (vs Ptz+T+D)

IC = intervalle de confiance; D = docétaxel; Ptz = pertuzumab; T = trastuzumab

1. ypT0/is = RCp, éradication de tout cancer invasif dans le sein.

2. IC à 95 % pour un échantillon binomial avec la méthode Pearson-Clopper.

3. Valeur *p* du test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec ajustement de Simes pour tenir compte de la multiplicité.

Des analyses exploratoires ont évalué la RCp, définie comme l'absence de carcinome invasif dans le sein et les ganglions lymphatiques, qu'il y ait ou non un carcinome canalaire in situ (ypT0/is ypN0, ou RCp totale), et l'absence d'un carcinome invasif dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0 ypN0). Le pourcentage de patients ayant présenté une RCp définie par ypT0/is ypN0 a été de 39,3 % chez les patients traités par le pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel, et de 21,5 % chez les patients traités par le trastuzumab et le docétaxel. Le pourcentage de patients ayant présenté une RCp définie par ypT0 ypN0 a été de 32,7 % et de 12,1 % dans les deux groupes, respectivement.

Selon une analyse exploratoire de sous-groupes, les taux de RCp du sein et l'ampleur de l'amélioration obtenue avec le pertuzumab étaient inférieurs chez les patients atteints d'un cancer hormonodépendant par rapport aux patients atteints d'un cancer non hormonodépendant. Dans le groupe recevant le pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docétaxel, les taux de RCp du sein étaient de 26,0 % chez les patients atteints d'un cancer hormonodépendant et de 63,2 % chez les patients atteints d'un cancer non hormonodépendant. Dans le groupe traité par le trastuzumab et le docétaxel, les taux de RCp du sein étaient de 20 % et de 36,8 %, respectivement.

Traitement adjuvant

Étude APHINITY (BO25126)

Après un suivi médian de 45,4 mois, une réduction de 19 % du risque de récurrence ou de décès a été démontrée dans l'étude APHINITY chez les patients répartis au hasard pour recevoir le pertuzumab, comparativement aux sujets ayant reçu le placebo (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,81 [IC à 95 % : 0,66–1,00]).

Les résultats de l'étude APHINITY quant à l'efficacité sont résumés au [Tableau 19](#) et à la [Figure 1](#).

Tableau 19 Efficacité globale (population en intention de traiter)

	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie N = 2 400	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie N = 2 404
<i>Critère d'évaluation principal</i>		
Survie sans maladie invasive (SSMI)		
Nombre (%) de patients ayant subi une manifestation	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
RRI [IC à 95 %]	0,81 [0,66–1,00]	
Valeur <i>p</i> (stratifiée, test de Mantel-Haenszel ¹)	0,0446	
Taux de survie sans manifestation à 3 ans ² [IC à 95 %]	94,1 [93,1–95,0]	93,2 [92,2–94,3]
<i>Critères d'évaluation secondaires</i>		
Survie globale (SG)³		
Nombre (%) de patients ayant subi une manifestation	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
RRI [IC à 95 %]	0,89 [0,66–1,21]	
Valeur <i>p</i> ¹	0,4673	
Taux de survie sans manifestation à 3 ans ² [IC à 95 %]	97,7 [97,0–98,3]	97,7 [97,1–98,3]

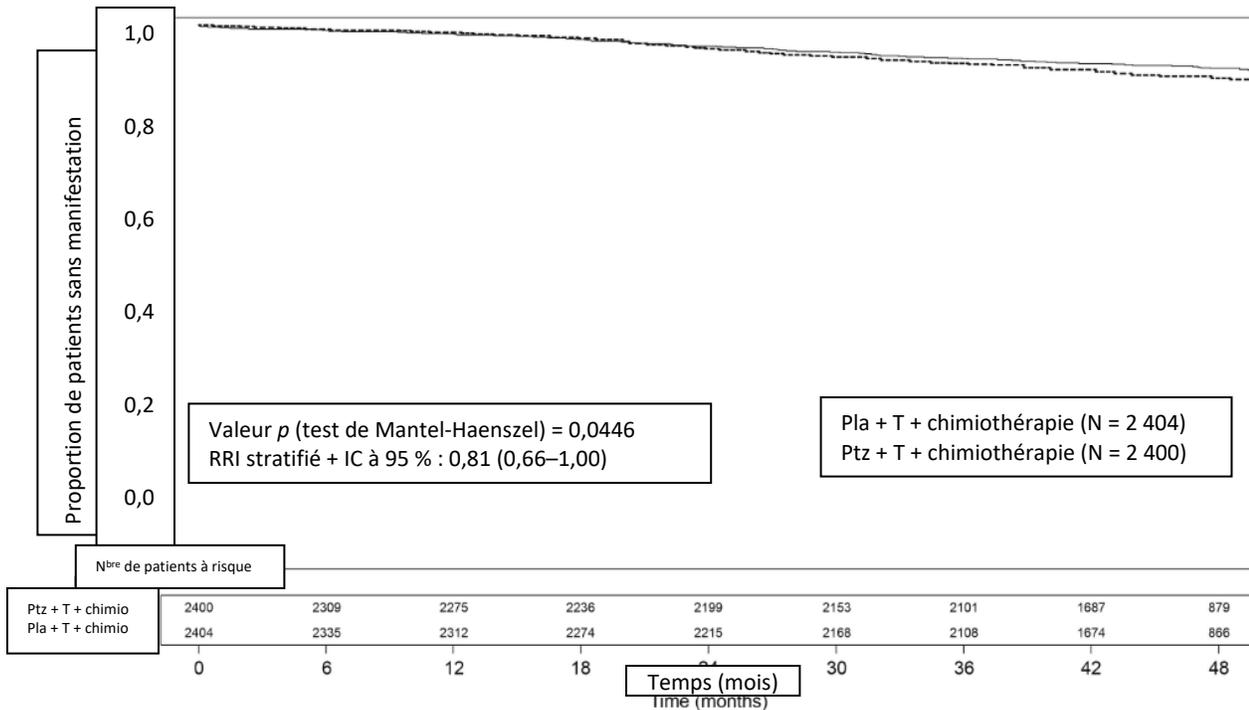
Légende (Tableau 19) : IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés.

¹ Test de Mantel-Haenszel, valeur stratifiée; toutes les analyses étaient stratifiées en fonction du statut ganglionnaire, de la version du protocole, du statut des récepteurs hormonaux centraux et de la chimiothérapie adjuvante.

² Taux de survie sans manifestation à 3 ans dérivé des estimations selon la méthode de Kaplan-Meier.

³ Données tirées de la première analyse intermédiaire réalisée à 26 % des manifestations cibles requises pour l'analyse finale de la SG. Seuil alpha pour l'analyse de la SG défini par la méthode O'Brien-Fleming à l'aide de la fonction de dépense du risque alpha de Lan et DeMets.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive



Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (PERJETA); T = trastuzumab (HERCEPTIN)

L'estimation de la SSMI à 4 ans était de 92,3 % dans le groupe pertuzumab comparativement à 90,6 % dans le groupe placebo. Au moment de l'estimation, le suivi médian était de 45,4 mois. Dans le sous-groupe recevant un traitement à base d'antracycline, l'estimation de la SSMI à 4 ans était de 92,1 % dans le groupe pertuzumab comparativement à 90,1 % dans le groupe placebo. Dans le sous-groupe recevant un traitement sans antracycline, l'estimation de la SSMI à 4 ans était de 92,9 % chez les patients traités par le pertuzumab comparativement à 92,1 % chez les patients recevant le placebo.

Dans une analyse des données de sous-groupes, les bienfaits du pertuzumab ont été plus apparents chez les patients atteints d'un cancer avec atteinte des ganglions ou à récepteurs hormonaux négatifs. Les résultats rapportés pour ces patients sont présentés au [Tableau 20](#).

Tableau 20 Résultats d'efficacité relatifs à la survie sans maladie invasive (SSMI) en fonction du statut ganglionnaire et du statut des récepteurs hormonaux dans l'étude APHINITY¹

Statut ganglionnaire	Positif		Négatif	
	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie N = 1 503	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie N = 1 502	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie N = 897	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie N = 902
Nombre (%) de patients ayant subi une manifestation	139 (9,2 %)	181 (12,1 %)	32 (3,6 %)	29 (3,2 %)
RRI [IC à 95 %]	0,77 (0,62–0,96)		1,13 (0,68–1,86)	
Taux de survie sans manifestation à 3 ans [IC à 95 %] ²	92,0 (90,6–93,4)	90,2 (88,6–91,7)	97,5 (96,5–98,6)	98,4 (97,6–99,2)
Statut des récepteurs hormonaux				
Statut des récepteurs hormonaux	Positif		Négatif	
	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie N = 1 536	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie N = 1 546	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie N = 864	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie N = 858
Nombre (%) de patients ayant subi une manifestation	100 (6,5 %)	119 (7,7 %)	71 (8,2 %)	91 (10,6 %)
RRI [IC à 95 %]	0,86 (0,66–1,13)		0,76 (0,56–1,04)	
Taux de survie sans manifestation à 3 ans [IC à 95 %] ²	94,8 (93,7–95,9)	94,4 (93,2–95,5)	92,8 (91,0–94,5)	91,2 (89,2–93,1)

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

¹ Analyses exploratoires de sous-groupes prédéterminés sans ajustement pour les comparaisons multiples

² Taux de survie sans manifestation à 3 ans dérivé des estimations selon la méthode de Kaplan-Meier

Cancer du sein métastatique

Étude CLEOPATRA (WO20698)

Au moment de l'analyse primaire de la SSP, un total de 242 patients (59 %) dans le groupe placebo et de 191 patients (47,5 %) dans le groupe pertuzumab avaient une maladie progressive confirmée par un EEI ou étaient décédés.

L'analyse primaire de l'étude CLEOPATRA a révélé une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par un EEI (RRI = 0,62; IC à 95 % : 0,51–0,75; $p < 0,0001$) dans le groupe pertuzumab comparativement au groupe placebo. La SSP médiane était prolongée de 6,1 mois (SSP médiane de 12,4 mois dans le groupe placebo + trastuzumab + docétaxel par rapport à 18,5 mois dans le groupe

pertuzumab) (voir la [Figure 2](#)). Les résultats de la SSP évaluée par l'investigateur étaient comparables à ceux observés par l'EEI.

Les résultats étaient corroborés dans plusieurs sous-groupes définis notamment selon l'âge (< 65 ans ou ≥ 65 ans), la race, la région géographique, le traitement adjuvant ou néoadjuvant préalable par anti-HER2 ou la chimiothérapie (oui ou non) ainsi que l'administration préalable de trastuzumab à titre de traitement adjuvant ou néoadjuvant (oui ou non). Dans le sous-groupe dont la maladie se limitait à des métastases non viscérales (n = 178), le RRI était de 0,96 (IC à 95 % : 0,61–1,52) (voir la [Figure 3](#)).

Lors d'une seconde analyse de la SG (analyse de confirmation) menée 1 an après l'analyse primaire de l'efficacité, 267 patients étaient décédés, dont un plus grand nombre dans le groupe placebo que dans le groupe pertuzumab (154 décès [37,9 %] par rapport à 113 décès [28,1 %]). Un avantage statistiquement significatif au chapitre de la SG a été démontré en faveur du pertuzumab (RRI = 0,66; IC ajusté [98,62 %] : 0,49–0,90; $p = 0,0008$, test de Mantel-Haenszel). L'intervalle médian avant le décès était de 37,6 mois dans le groupe placebo, mais n'avait pas encore été atteint dans le groupe pertuzumab (voir le [Tableau 21](#) et la [Figure 4](#)). Les résultats de la SG dans divers sous-groupes étaient analogues à ceux observés pour tous les patients, sauf pour ce qui est du sous-groupe dont la maladie était limitée à des métastases non viscérales (RRI = 1,42; IC à 95 % : 0,71–2,84).

L'analyse finale de la SG a été menée après 389 décès (48,1 % des sujets) (221 [54,4 %] dans le groupe placebo et 168 [41,8 %] dans le groupe pertuzumab). Cette analyse a été effectuée environ 21 mois après l'analyse de confirmation de la SG. L'intervalle médian avant le décès était de 40,8 mois dans le groupe placebo et de 56,5 mois dans le groupe pertuzumab (voir le [Tableau 21](#)). L'analyse finale de la SG est considérée comme descriptive parce que la seconde analyse intermédiaire avait déjà produit un résultat statistiquement et significativement confirmatif.

L'EEI a déterminé la durée de la réponse objective pour 233 sujets du groupe placebo et 275 sujets du groupe pertuzumab en fonction de la meilleure réponse globale évaluée, complète ou partielle. La durée médiane de la réponse s'étendait à 12,5 mois dans le groupe placebo, tandis qu'elle était de 20,2 mois dans le groupe pertuzumab.

Le [Tableau 21](#) ci-dessous résume les résultats sur l'efficacité dans l'étude CLEOPATRA.

Tableau 21 Résumé des données sur l'efficacité dans l'étude CLEOPATRA (population en intention de traiter)

Paramètre	Placebo + trastuzumab + docétaxel n = 406	Pertuzumab + trastuzumab + docétaxel n = 402	RRI (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
Critère d'évaluation principal				
Survie sans progression (évaluation de l'EEI)				
Nombre de patients subissant une manifestation	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62 [0,51–0,75]	< 0,0001
SSP médiane (mois)	12,4	18,5		
Critères d'évaluation secondaires				
Survie globale				
Analyse de confirmation (seconde analyse intermédiaire)				
Nombre de patients ayant subi une manifestation ¹	154 (37,9 %)	113 (28,1 %)	0,66 [0,49–0,90] ²	0,0008*
Valeur médiane (mois)	37,6	Non atteinte		
Analyse finale ³				
Nombre de patients ayant subi une manifestation	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68 [0,56–0,84]**	
Valeur médiane (mois)	40,8	56,5		
Taux de réponse objective (TRO)⁴				
Nombre de patients ayant une maladie mesurable	336	343		
TRO (RC + RP)	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)		
Réponse complète (RC) Réponse partielle (RP)	14 (4,2 %) 219 (65,2 %)	19 (5,5 %) 256 (74,6 %)		

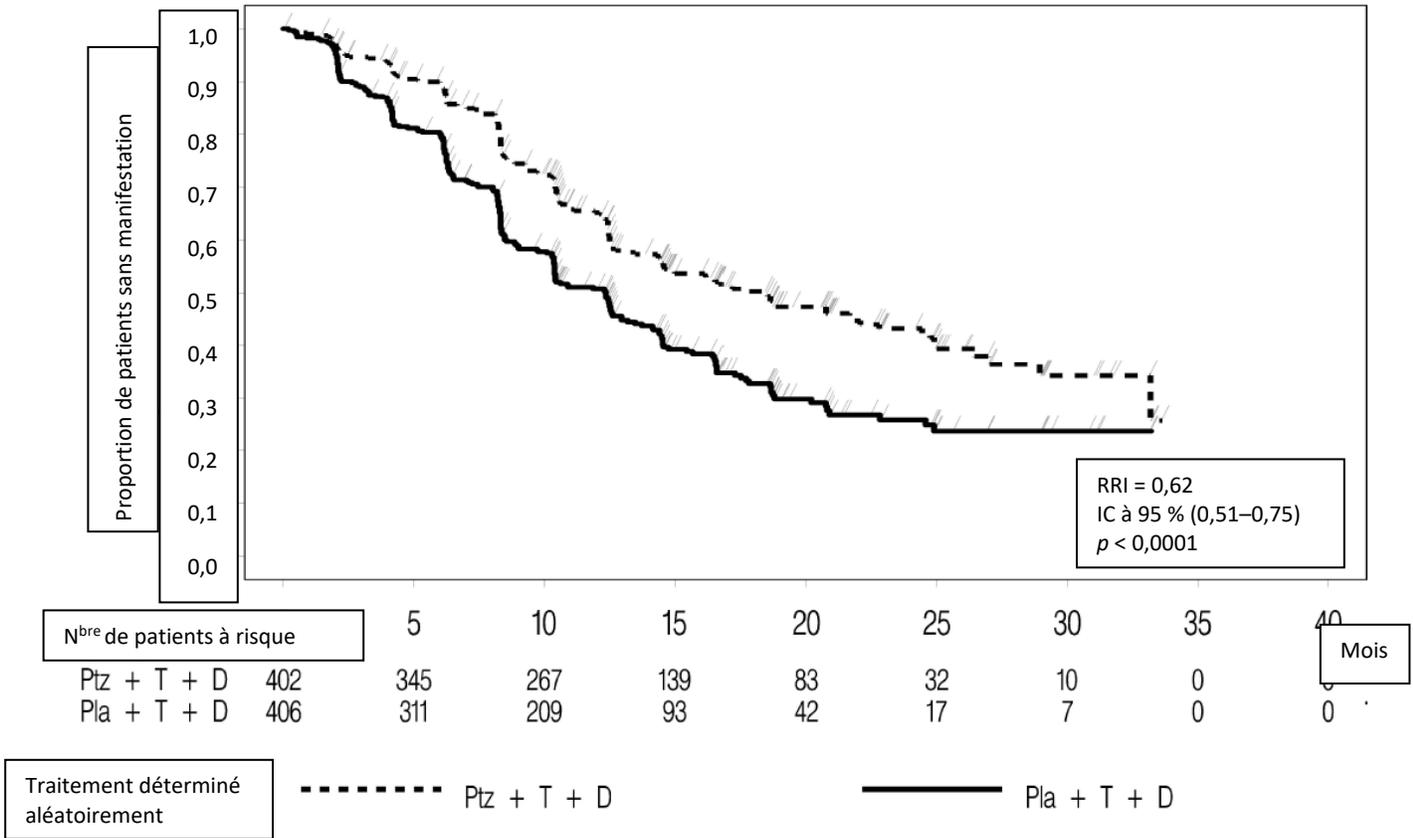
¹ Les données sur la SG se basent sur 1 an additionnel de suivi après la date limite de collecte des données pour l'analyse primaire. La valeur *p* a atteint le seuil d'arrêt O'Brien Fleming selon la fonction de dépense du risque alpha de Lan et DeMets lors de la seconde analyse intermédiaire de la SG ($p \leq 0,0138$). Le résultat était donc statistiquement significatif.

² L'IC ajusté s'appliquant à la SG tient compte du seuil d'arrêt de $p \leq 0,0138$. Les valeurs représentent un IC à 98,62 %.

³ Analyse finale de la SG à la date limite de collecte des données du 11 février 2014. L'analyse finale de la SG est considérée comme uniquement descriptive parce que la seconde analyse intermédiaire avait déjà produit un résultat statistiquement et significativement confirmatif.

⁴ Le TRO est basé sur les évaluations de la tumeur par l'EEI.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par l'EEI (population en intention de traiter)



D = docétaxel; Ptz = pertuzumab (PERJETA); RRI = rapport des risques instantanés; T = trastuzumab (HERCEPTIN)

Figure 3 Survie sans progression évaluée par l'EEI, par sous-groupe (population en intention de traiter)

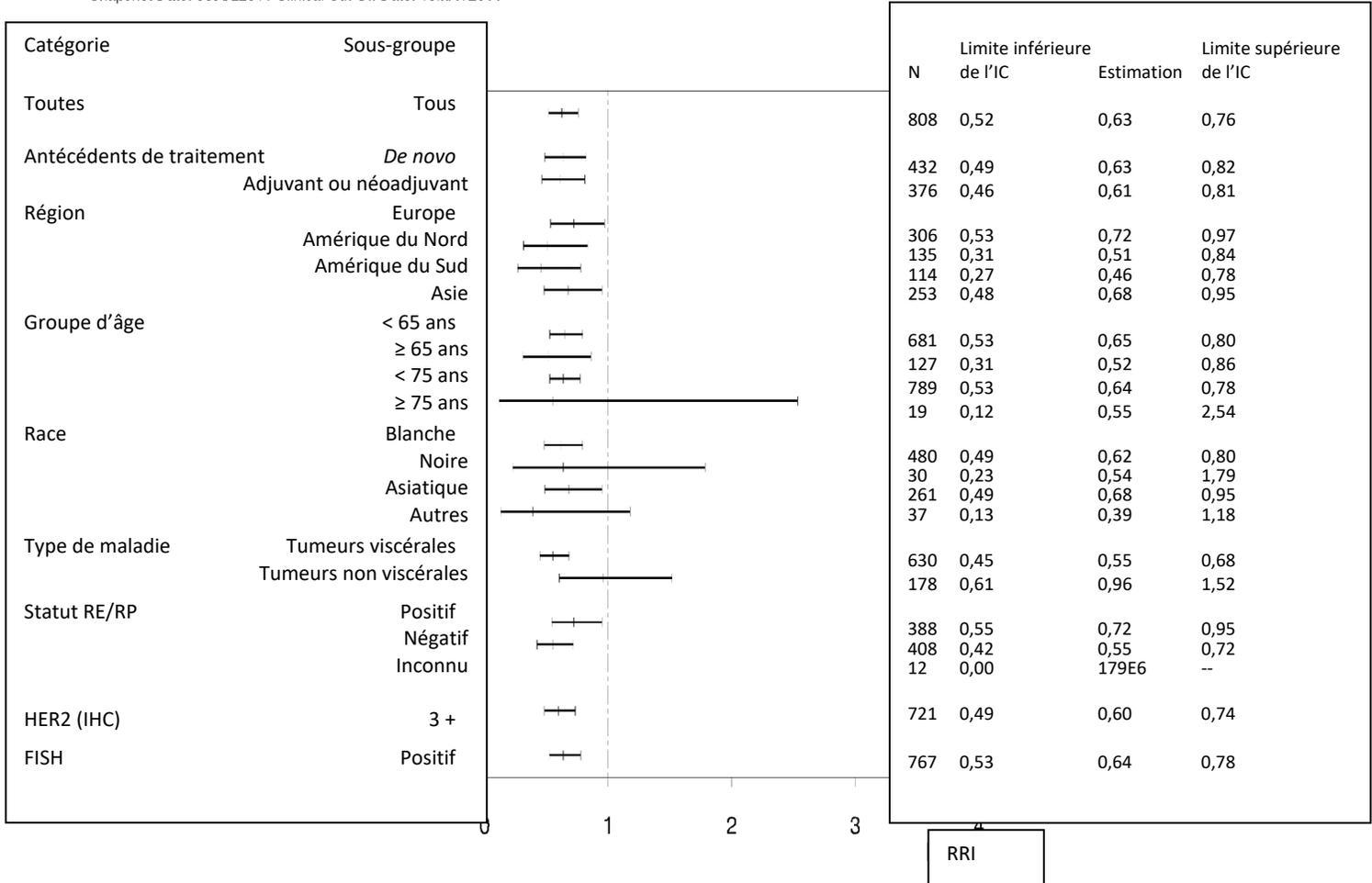
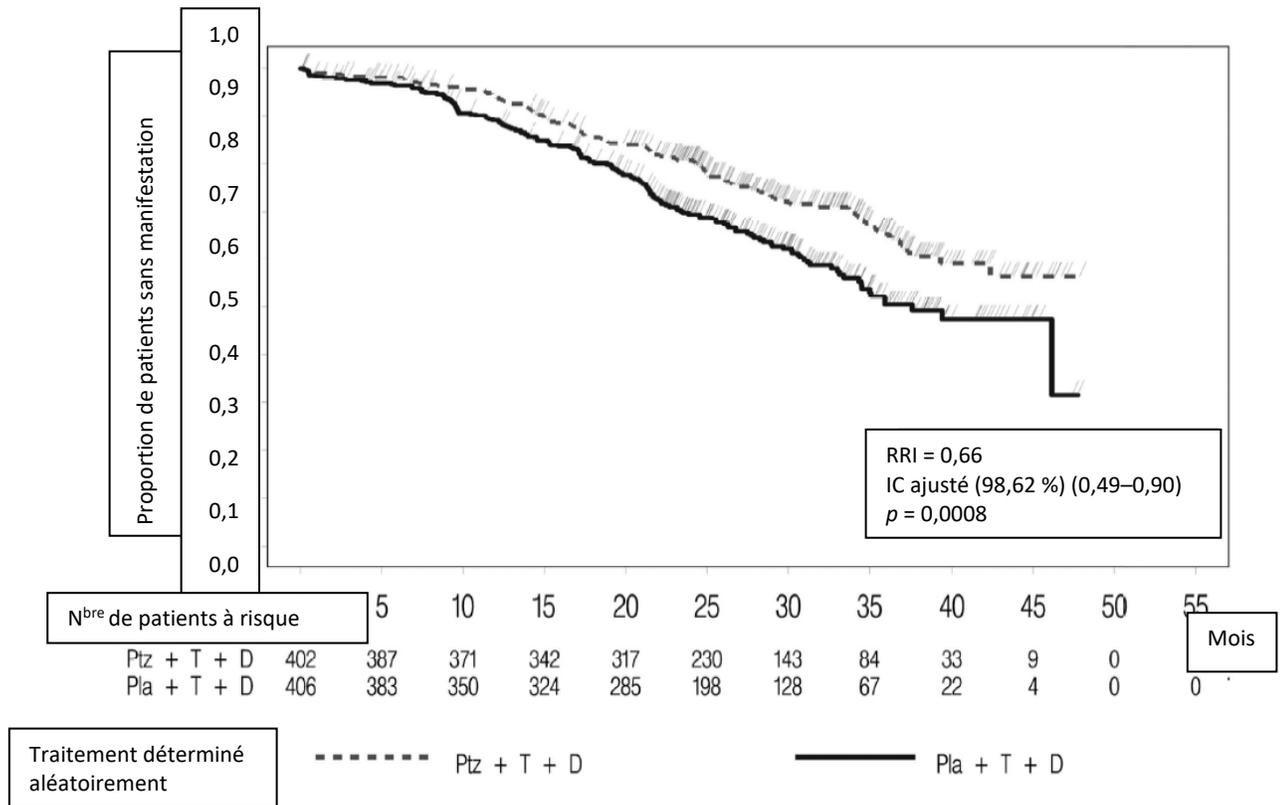


Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (seconde analyse intermédiaire, population en intention de traiter)



D = docétaxel; Ptz = pertuzumab (PERJETA); RRI = rapport des risques instantanés; T = trastuzumab (HERCEPTIN)

14.4 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un potentiel de réponse immunitaire chez les patients traités par PHESGO.

Les résultats des tests d'immunogénicité dépendent fortement de plusieurs facteurs, notamment la sensibilité et la spécificité du test, la méthode de dosage, la manutention des échantillons, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et les maladies sous-jacentes. C'est pourquoi la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre PHESGO produits en cours de traitement et de l'incidence des anticorps dirigés contre d'autres produits risque d'être trompeuse.

Dans le cadre de l'étude FEDERICA, l'incidence des anticorps dirigés contre le pertuzumab et le trastuzumab produits en cours de traitement a été de 3 % (7/237) et de 0,4 % (1/237), respectivement, chez les patients traités par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse.

L'incidence des anticorps dirigés contre le pertuzumab, le trastuzumab et l'hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20) produits en cours de traitement a été de 4,8 % (11/231), de 0,9 % (2/232) et de 0,9 % (2/225), respectivement, chez les patients traités par PHESGO. La pertinence clinique de la formation d'anticorps dirigés contre le pertuzumab, le trastuzumab et la rHuPH20 après un traitement par PHESGO n'est pas connue.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale : aucune étude n'a précisément porté sur le pertuzumab sous-cutané, le trastuzumab et la rHuPH20 en association.

Pertuzumab et trastuzumab par voies sous-cutanée et intraveineuse

Pertuzumab

Qu'il ait été administré par voie sous-cutanée (250 mg/kg/semaine pendant 4 semaines) ou par voie intraveineuse (jusqu'à 150 mg/kg/semaine pendant un maximum de 26 semaines), le pertuzumab a été toléré par les macaques de Buffon (espèce formant des liaisons), hormis l'apparition d'une diarrhée. Des cas de diarrhée légère et intermittente ont été associés au pertuzumab par voie intraveineuse à des doses de 15 mg/kg ou plus. L'administration sur une longue période (26 doses hebdomadaires) a donné lieu à des épisodes de déshydratation provoquée par la diarrhée dans un sous-groupe de macaques; ces épisodes ont été corrigés par une réhydratation par voie intraveineuse.

Trastuzumab

Étude sur la toxicité aiguë/tolérance locale : dans une étude sur la tolérance locale d'une dose unique, des injections uniques de 60 mg/point d'injection ont été administrées à des lapins blancs néo-zélandais par voie sous-cutanée dans le flanc droit (0,5 ml/point d'injection contenant 2 000 U/ml de rHuPH20). Aucun signe clinique de toxicité générale n'a été observé chez les animaux au cours de l'étude, après une période d'observation d'un ou quatre jours (3 mâles/groupe). Aucune réaction locale liée au trastuzumab n'a été observée après l'injection sous-cutanée, et on n'a pas observé de signes macroscopiques et microscopiques attribuables au traitement par le trastuzumab s.c.

Études sur la toxicité de doses multiples : dans une étude de 13 semaines portant sur la toxicité de doses répétées chez des macaques de Buffon mâles et femelles (5/sexe/groupe), l'administration par voie sous-cutanée de doses multiples de trastuzumab chez les singes à raison de 0 mg/kg et de 30 mg/kg (contenant 12 000 U/ml de rHuPH20; la dose de rHuPH20 était d'environ 3 000 U/kg, ce qui correspond à environ 0,025 mg/kg par injection sous-cutanée) une fois par semaine pendant 13 semaines n'a entraîné aucun effet indésirable lié au produit testé et, par conséquent, la dose sans effet nocif observé a été considérée comme étant 30 mg/kg. Les résultats de l'étude confirment le profil d'innocuité favorable du trastuzumab s.c. et concordent avec les résultats des études sur la toxicité menées avec la formule intraveineuse du trastuzumab.

Hyaluronidase

L'hyaluronidase se retrouve dans la plupart des tissus chez l'humain. Les données non cliniques concernant l'hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20) ne révèlent aucun risque particulier

pour l'humain d'après des études classiques ayant évalué la toxicité de doses répétées en utilisant des critères d'évaluation pharmacologique de l'innocuité. Au cours des études portant sur la toxicité pour la reproduction de doses de rHuPH20 allant jusqu'à 2 200 000 U/kg, ce qui est plus de 2 400 fois la dose d'attaque et plus de 3 600 fois la dose d'entretien recommandées pour l'hyaluronidase chez l'humain, il y a eu une diminution du poids corporel des fœtus et un nombre plus élevé de résorptions fœtales tardives chez les souris et on n'a pas observé de pouvoir tératogène. Aucun effet n'a été observé à une dose quotidienne de 360 000 U/kg, ce qui est plus de 400 fois la dose d'attaque et plus de 600 fois la dose d'entretien recommandées pour l'hyaluronidase chez l'humain.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter les monographies individuelles du pertuzumab, du trastuzumab et du trastuzumab sous-cutané.

Carcinogénicité : aucune étude sur la carcinogénicité n'a été menée en vue d'établir le pouvoir carcinogène du pertuzumab ou du trastuzumab contenu dans PHESGO.

Génotoxicité : aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le pouvoir mutagène de l'injection de pertuzumab et de trastuzumab lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : aucune étude n'a été menée pour évaluer la toxicité de l'injection combinée du pertuzumab et du trastuzumab pour la reproduction et le développement.

Altération de la fertilité

Pertuzumab par voie intraveineuse

Aucune étude sur la fertilité chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer l'effet du pertuzumab. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles n'a été observé lors des études sur la toxicité de doses multiples d'une durée maximale de 6 mois menées chez le macaque de Buffon.

Trastuzumab par voie intraveineuse

Des études de reproduction ont été effectuées chez des macaques de Buffon exposés à des doses de trastuzumab intraveineux atteignant 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire recommandée chez l'humain (2 mg/kg). Ces doses n'ont aucunement porté atteinte à la fertilité des femelles. Par ailleurs, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs des mâles et des femelles n'a été observé lors des études sur la toxicité de doses multiples d'une durée maximale de 6 mois menées chez le macaque de Buffon.

Toxicité pour la reproduction

Pertuzumab par voie intraveineuse

Des études de toxicologie de la reproduction ont été menées chez le macaque de Buffon à des doses d'attaque de 30 à 150 mg/kg et à des doses d'entretien de 10 à 100 mg/kg atteignant des concentrations cliniquement pertinentes. L'administration intraveineuse de pertuzumab du jour 19 au jour 50 de la gestation (période d'organogenèse) s'est révélée embryotoxique, la mortalité embryonnaire ou fœtale augmentant en fonction de la dose du jour 25 au jour 70 de la gestation. Un retard du développement rénal et un oligohydramnios ont été observés au jour 100 de la gestation.

Trastuzumab par voie intraveineuse

Des études de reproduction ont été effectuées chez des macaques de Buffon exposés à des doses de trastuzumab intraveineux atteignant 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire recommandée chez

l'humain (2 mg/kg). Ces doses n'ont aucunement porté atteinte au fœtus. On a observé le passage du trastuzumab dans le placenta au début (jours 20 à 50 de la gestation) et à la fin (jours 120 à 150 de la gestation) de la période de développement fœtal.

Études sur la toxicité de la rHuPH20 sur le développement

Dans une étude sur la toxicité embryofœtale, des souris ont reçu, pendant la période d'organogenèse, des doses quotidiennes de rHuPH20 allant jusqu'à 2 200 000 U/kg par voie sous-cutanée, ce qui est plus de 2 400 fois la dose d'attaque et plus de 3 600 fois la dose d'entretien recommandées pour l'hyaluronidase chez l'humain. L'étude n'a révélé aucun signe de tératogénicité. Une diminution du poids des fœtus et un nombre plus élevé de résorptions fœtales ont été observés; aucun effet n'a été constaté à une dose de 360 000 U/kg par jour, ce qui est plus de 400 fois la dose d'attaque et plus de 600 fois la dose d'entretien recommandées pour l'hyaluronidase chez l'humain.

Dans une étude périnatale et postnatale sur la reproduction, des souris ont reçu par voie sous-cutanée, à partir de l'implantation et pendant la lactation et le sevrage, des doses quotidiennes de rHuPH20 allant jusqu'à 1 100 000 U/kg, ce qui est plus de 1 200 fois la dose d'attaque et plus de 1 800 fois la dose d'entretien recommandées pour l'hyaluronidase chez l'humain. L'étude n'a révélé aucun effet indésirable sur la maturation sexuelle, l'apprentissage et la mémoire, ou la fertilité de la progéniture.

Lactation

Trastuzumab intraveineux

Une étude au cours de laquelle des macaques de Buffon ont reçu des doses de trastuzumab par voie intraveineuse 25 fois plus élevées que la dose d'entretien hebdomadaire recommandée chez l'humain (2 mg/kg) du jour 100 au jour 150 de la gestation a révélé que le trastuzumab passe dans le lait maternel. L'exposition *in utero* au trastuzumab et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'ont été associées à aucun effet indésirable sur la croissance ou le développement des petits de la naissance à 1 mois.

17 MONOGRAPHIES DE SOUTIEN

Monographie de PERJETA® (pertuzumab pour injection, fiole de 420 mg/14 ml), numéro de contrôle de la présentation : 230602, Hoffmann-La Roche, 25 février 2021.

Monographie de HERCEPTIN® i.v. (trastuzumab pour injection, 440 mg de poudre stérile pour perfusion i.v. par fiole), numéro de contrôle de la présentation : 235646, Hoffmann-La Roche, 7 mai 2020.

Monographie de HERCEPTIN® s.c. (trastuzumab pour injection, fiole de 600 mg/5 ml), numéro de contrôle de la présentation : 235649, Hoffmann-La Roche, 7 mai 2020.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrPHESGO®

injection de pertuzumab et trastuzumab

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PHESGO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PHESGO**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Problèmes cardiaques** : PHESGO peut provoquer des problèmes cardiaques, y compris certains problèmes asymptomatiques (comme une diminution du fonctionnement du cœur) et d'autres symptomatiques (comme l'insuffisance cardiaque congestive). Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des tests pour surveiller le fonctionnement de votre cœur avant et pendant le traitement par PHESGO. Selon les résultats des tests, votre médecin pourrait arrêter temporairement ou définitivement le traitement par PHESGO. Voir « *Effets secondaires graves* » pour de plus amples renseignements sur les signes de problèmes cardiaques à rechercher.
- **Toxicité embryonnaire et fœtale** : l'exposition à PHESGO peut être nocive pour le fœtus (bébé à naître) et dans certains cas, provoquer la mort du fœtus lorsque le médicament est pris par une femme enceinte. Votre professionnel de la santé vous avisera de ces risques et de la nécessité d'une contraception efficace pendant que vous prenez PHESGO et 7 mois après la dernière dose de traitement, étant donné la durée pendant laquelle PHESGO peut demeurer dans l'organisme.

Pourquoi PHESGO est-il utilisé?

PHESGO est utilisé dans le traitement des personnes atteintes de cancer du sein dans les cas suivants :

- un grand nombre de cellules « surexprimant » HER2 sont présentes — d'après les analyses que fera votre professionnel de la santé;
- le cancer s'est répandu à l'entour du sein ou à d'autres parties du corps (métastases);
- le cancer a pu progresser dans une région mais ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et le traitement sera administré avant la chirurgie (un traitement administré avant la chirurgie est qualifié de néoadjuvant); ou
- le cancer ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et le traitement sera administré après la chirurgie (un traitement administré après la chirurgie est qualifié d'adjuvant).

En plus de PHESGO, vous recevrez également des médicaments pour la chimiothérapie. Les renseignements sur ces médicaments figurent sur d'autres feuillets à l'intention des patients. Votre médecin ou le personnel infirmier sont en mesure de vous remettre les renseignements sur ces autres médicaments.

Comment PHESGO agit-il?

PHESGO est composé de deux médicaments qui appartiennent à un groupe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux » (le pertuzumab et le trastuzumab).

- PHESGO repère les cellules cancéreuses dans le corps nommées « facteur de croissance épidermique humain » ou HER2. Une grande quantité de protéines HER2 sont situées à la surface de certaines cellules cancéreuses pour stimuler leur croissance. Lorsque PHESGO se fixe aux HER2 sur les cellules cancéreuses, il peut arrêter ou ralentir leur croissance, ou encore les détruire.

Quels sont les ingrédients de PHESGO?

Ingrédients médicinaux : pertuzumab et trastuzumab

Ingrédients non médicinaux : α,α -tréhalose dihydraté; hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20); L-histidine; L-méthionine; monochlorhydrate monohydraté de L-histidine; polysorbate 20; saccharose.

PHESGO est offert sous les formes posologiques suivantes :

- **Dose d'attaque** : solution stérile dans une fiole de 20 ml contenant 1 200 mg de pertuzumab (80 mg/ml) et 600 mg de trastuzumab (40 mg/ml).
- **Dose d'entretien** : solution stérile dans une fiole de 15 ml contenant 600 mg de pertuzumab (60 mg/ml) et 600 mg de trastuzumab (60 mg/ml).

Ne prenez pas PHESGO si :

vous êtes allergique à ce médicament ou à un de ses ingrédients (voir *Quels sont les ingrédients de PHESGO?*). Dans le doute, parlez à votre professionnel de la santé avant de recevoir PHESGO.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PHESGO, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des problèmes de cœur (comme une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, un traitement pour des battements de cœur irréguliers et graves, une hypertension non maîtrisée) — votre médecin vous fera passer des analyses pour vérifier si votre cœur fonctionne bien;
- si vous avez déjà eu des problèmes de cœur pendant un traitement antérieur par le trastuzumab;
- si vous avez déjà reçu un médicament de chimiothérapie de la classe des anthracyclines, comme la doxorubicine. Ces médicaments peuvent causer des lésions du muscle cardiaque et augmenter le risque de problèmes de cœur sous PHESGO;
- si vous avez déjà reçu une radiothérapie dans la région thoracique avant le traitement par PHESGO, car cela peut augmenter le risque de problèmes cardiaques; ou
- si vous avez déjà eu une réaction grave (allergique) à une perfusion de pertuzumab ou de trastuzumab.

Autres mises en garde

PHESGO peut avoir des effets secondaires. Voir ci-dessous *Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PHESGO?*

Patients de moins de 18 ans : PHESGO ne doit pas être administré à ces patients, car il n'existe aucune donnée sur son efficacité et son innocuité chez ces patients plus jeunes.

Grossesse, allaitement et fertilité : PHESGO n'est pas recommandé en cas de grossesse. Dites immédiatement à votre professionnel de la santé si vous concevez pendant que vous prenez PHESGO ou pendant les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Avant le traitement, vous devez indiquer à votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, si vous soupçonnez l'être ou si vous avez l'intention de concevoir. Vous devez aussi lui indiquer si vous allaitez.

- Dites immédiatement à votre professionnel de la santé si vous concevez pendant que vous prenez PHESGO ou pendant les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- Demandez à votre professionnel de la santé si vous pouvez allaiter pendant ou après le traitement par PHESGO.

PHESGO peut nuire à l'enfant à naître. Vous devez pratiquer une contraception efficace pendant que vous recevez PHESGO et pendant les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Si vous êtes un homme recevant PHESGO dont la partenaire peut concevoir, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant que vous recevez PHESGO et durant les 7 mois suivant l'arrêt du traitement. Discutez du moyen de contraception qui vous convient le mieux avec votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines : PHESGO peut nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Si vous éprouvez une réaction à la perfusion (p. ex. bouffées de chaleur, crises de frissons, fièvre, difficulté à respirer, faible tension artérielle, battements de cœur rapides, enflure soudaine du visage et de la langue ou difficulté à avaler), abstenez-vous de conduire ou d'utiliser des machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PHESGO : Il n'y a pas de renseignements sur les interactions médicamenteuses avec PHESGO.

Indiquez à votre professionnel de la santé les autres médicaments que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous envisagez de prendre.

Cela comprend les médicaments en vente libre et les remèdes à base de plante.

Comment prendre PHESGO :

PHESGO vous sera administré par un professionnel de la santé.

Posologie habituelle

- Le médicament est administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée) une fois toutes les 3 semaines.
- La première dose, la **dose d'attaque** de PHESGO (1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab), vous sera administrée durant 8 minutes. Un professionnel de la santé vous observera durant l'administration et durant au moins 30 minutes après la dose initiale, afin de détecter des effets secondaires.
- Si cette dose initiale est bien tolérée, une **dose d'entretien** de PHESGO (600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab) vous sera administrée durant 5 minutes au cours de la prochaine visite.

Cette dose d'entretien sera administrée toutes les 3 semaines par la suite. Un professionnel de la santé vous observera durant l'administration et durant au moins 15 minutes après la dose, afin de détecter des effets secondaires.

- Vous recevrez aussi une autre chimiothérapie.
- Votre médecin pourrait décider de remplacer votre traitement par le pertuzumab et le trastuzumab par voie intraveineuse par un traitement par PHESGO (ou vice-versa) s'il considère que ce changement est adéquat dans votre cas.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de PHESGO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes

Dose omise

Si vous oubliez ou manquez votre rendez-vous pour recevoir PHESGO, discutez-en dès que possible avec votre professionnel de la santé afin de prendre un autre rendez-vous.

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PHESGO?

En prenant PHESGO, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets indésirables. Si vous remarquez un des effets secondaires énumérés ci-dessous, dites-le à votre professionnel de la santé.

Très fréquents (possiblement chez plus de 1 personne sur 10)

- maux de cœur (nausées, vomissements)
- perte de cheveux
- troubles des ongles
- diarrhée
- constipation
- indigestion
- anémie (diminution des globules rouges détectée par un test sanguin)
- diminution du nombre de globules blancs (révélée dans un test sanguin)
- faiblesse physique
- fatigue
- inflammation de la bouche et des lèvres
- fièvre
- douleurs aux muscles
- diminution de l'appétit
- altération du goût

- douleur aux articulations
- difficulté à dormir
- maux de tête
- sensation de picotement
- toux
- infection des voies respiratoires supérieures
- sécheresse cutanée
- éruption cutanée
- hausse du taux d'enzymes hépatiques
- saignements de nez
- douleur liée à l'intervention

Fréquents (possiblement chez jusqu'à 1 personne sur 10)

- perte de poids
- étourdissements
- douleur au dos
- frissons ou symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- bouffées de chaleur
- rougeur de la peau
- douleur aux os
- diminution du nombre de globules blancs (révélée par un test sanguin)
- diminution du taux de potassium (révélée par un test sanguin)
- écoulement nasal
- douleur aux mains et aux pieds
- infection des voies urinaires
- démangeaisons
- réaction au point d'injection
- reflux acide
- lésions dans la bouche
- enflure
- douleurs thoraciques
- faible taux de plaquettes dans le sang (révélé par un test sanguin)
- taux élevé du nombre de globules blancs (révélé par un test sanguin)
- lésions au système nerveux (cerveau ou nerfs)
- hausse du taux d'enzymes hépatiques, un signe possible d'inflammation du foie
- spasmes musculaires
- sécheresse nasale
- conjonctivite
- augmentation du larmoiement
- inflammation de la vessie
- mal de gorge
- muguet
- hausse du taux de cholestérol ou de lipides dans le sang
- dépression
- anxiété

- sécheresse oculaire
- hypertension (haute pression)
- douleur mammaire
- palpitations
- hémorroïdes
- brûlures d'estomac
- douleur à l'estomac
- sécheresse buccale
- douleurs musculaires
- douleur au point d'injection
- hausse du taux de sucre dans le sang
- hausse de la chlorémie (révélée par un test sanguin)
- hypotension (tension artérielle basse)
- ecchymoses
- menstruations irrégulières
- sécheresse de la vulve ou du vagin
- battements de cœur rapides
- miction difficile ou douloureuse (uriner)
- inflammation ou infection là où l'ongle et la peau se joignent
- difficulté à respirer
- diminution de la capacité du cœur à pomper le sang (révélée par un test)
- plaies qui ne guérissent pas bien
- syndrome main-pied (rougeurs, enflure, fourmillements, douleur aux paumes de la main et/ou sous la plante des pieds)
- malaise général
- douleur

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Température corporelle élevée, fièvre		✓	
Frissons, mal de gorge, toux, rougeur ou enflure quelconques, douleur quand vous urinez		✓	
FRÉQUENT			
Fièvre accompagnée de signes d'infection		✓	
Bouffées de chaleur, crises de frissons, fièvre, difficulté à respirer, basse tension artérielle, battements de cœur rapides,		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
enflure soudaine du visage et de la langue, difficulté à avaler			
En cas de grossesse		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire gênant vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conserver les fioles au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
- Ne pas congeler. Ne pas agiter.
- Garder la fiole dans sa boîte, à l'abri de la lumière.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration indiquée sur la boîte après EXP. La date d'expiration est le dernier jour du mois en question.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus au sujet de PHESGO, vous pouvez :

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le **Error! Hyperlink reference not valid.** (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.rochecanada.com/fr, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 5 janvier 2022

© 2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

PHESGO est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8