**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Perjeta 420 mg solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de solution à diluer de 14 mL contient 420 mg de pertuzumab, à une concentration de 30 mg/mL. Après dilution, un mL de solution contient environ 3,02 mg de pertuzumab pour la dose initiale et environ 1,59 mg de pertuzumab pour la dose d'entretien (voir rubrique 6.6).

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 produit par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois), par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon de 14 mL contient 2,8 mg de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.
Liquide incolore à jaune pâle, limpide à légèrement opalescent.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein précoce

Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, dans :
- le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récidive (voir rubrique 5.1)
- le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récidive (voir rubrique 5.1).

Cancer du sein métastatique

Perjeta est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Perjeta doit être uniquement initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux. Perjeta doit être administré par un professionnel de santé prêt à prendre en charge des réactions anaphylactiques et dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible.

Posologie

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

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

La dose de charge initiale recommandée du pertuzumab est de 840 mg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes. Une période d'observation de 30 - 60 minutes est recommandée après la fin de chaque perfusion. Les perfusions suivantes de trastuzumab ou d'une chimiothérapie ne peuvent être réalisées qu'après la fin de la période d'observation (voir rubrique 4.4).

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

- soit en perfusion intraveineuse avec une dose de charge initiale de trastuzumab de 8 mg/kg de poids corporel, suivie toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 6 mg/kg de poids corporel

ou
- en injection sous-cutanée à dose fixe (600 mg) de trastuzumab toutes les trois semaines, quel que soit le poids corporel du patient.

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

Lorsqu'il est administré en association à Perjeta, le docétaxel peut être initié à la dose de 75 mg/m$^2$ et cette dose peut être augmentée à 100 mg/m$^2$, selon le schéma thérapeutique choisi et la tolérance de la dose initiale. Sinon, le docétaxel peut être administré à la dose de 100 mg/m$^2$ toutes les 3 semaines depuis l'initiation, selon le schéma thérapeutique choisi. Si un traitement à base de carboplatine est utilisé, la dose recommandée du docétaxel est de 75 mg/m$^2$ tout au long du traitement (pas d'augmentation de la dose). Lorsqu'il est administré en association à Perjeta en situation adjuvante, la dose recommandée du paclitaxel est de 80 mg/m$^2$ une fois par semaine pendant 12 cycles hebdomadaires.

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

*Cancer du sein métastatique*
Perjeta doit être administré en association au trastuzumab et au docétaxel. Le traitement par Perjeta et le trastuzumab peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, même en cas d'arrêt du traitement par le docétaxel.

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

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

*Oubli ou retard de dose*
Pour les recommandations en cas d'oubli ou retard de dose, veuillez vous référer au tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 Recommandations en cas d'oubli ou retard de dose**

| **Délai entre deux perfusions consécutives** | **Perjeta** | **trastuzumab** | |
|---|---|---|---|
| | | **IV** | **SC** |
| < 6 semaines | La dose de 420 mg de pertuzumab doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. Par la suite, revenir au calendrier d'administration initial. | La dose de 6 mg/kg de trastuzumab IV doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. Par la suite, revenir au calendrier d'administration initial. | La dose fixe de 600 mg de trastuzumab SC doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. |
| ≥ 6 semaines | La dose de charge de 840 mg de pertuzumab doit être à nouveau administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie par la suite d'une dose d'entretien de 420 mg IV administrée toutes les trois semaines. | La dose de charge de 8 mg/kg de trastuzumab IV doit être à nouveau administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivie par la suite d'une dose d'entretien de 6 mg/kg IV administrée toutes les trois semaines. | |

*Modification de dose*
Des diminutions de dose ne sont pas recommandées pour Perjeta ou le trastuzumab. Pour obtenir des informations supplémentaires sur le trastuzumab, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie. Cependant, ils doivent être étroitement surveillés durant ces périodes pour identifier des complications de neutropénie. Pour les modifications de dose du docétaxel et des autres chimiothérapies, se référer au RCP correspondant.

Si le traitement avec le trastuzumab est arrêté, le traitement avec Perjeta doit être interrompu.

*Dysfonction ventriculaire gauche*
L'administration de Perjeta et du trastuzumab doit être suspendue pendant au moins 3 semaines en cas de survenue de signes cliniques et de symptômes suggérant une insuffisance cardiaque congestive. Le traitement par Perjeta doit être interrompu si une insuffisance cardiaque symptomatique est confirmée (voir rubrique 4.4 pour des informations supplémentaires).

Patients atteints d'un cancer du sein métastatique

Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≥ 50 %. L'administration de Perjeta et du trastuzumab doit être suspendue pendant au moins 3 semaines en cas :

- de diminution de la FEVG à une valeur inférieure à 40 %.
- de FEVG de 40 % - 45 % associée à une diminution ≥ 10 % des points par rapport aux valeurs initiales.

Perjeta et le trastuzumab peuvent être réintroduits si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur > 45 % ou de 40 % - 45 % associée à une différence < 10 % des points par rapport aux valeurs initiales.

Patients atteints d'un cancer du sein précoce

Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une FEVG ≥ 55 % (≥ 50 % après l'administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant). L'administration de Perjeta et du trastuzumab doit être suspendue pendant au moins 3 semaines en cas :

- de diminution de la FEVG à une valeur inférieure à 50 % associée à une diminution ≥ 10 % des points par rapport aux valeurs initiales.

Perjeta et le trastuzumab peuvent être réintroduits si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur ≥ 50 % ou une différence < 10 % des points par rapport aux valeurs initiales.

*Patients âgés*
Aucune différence globale en terme d'efficacité de Perjeta n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans. Aucune adaptation de posologie n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 75 ans. Veuillez vous référer à la rubrique 4.8 pour l'évaluation de la sécurité de Perjeta chez les patients âgés.

*Insuffisance rénale*
Aucune adaptation de posologie du pertuzumab n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune recommandation de dose ne peut être faite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, les données pharmacocinétiques

disponibles étant limitées (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance hépatique*
La sécurité et l'efficacité de Perjeta n'ont pas été étudiées chez les patients avec une insuffisance hépatique. Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.

*Population pédiatrique*
La sécurité et l'efficacité de Perjeta chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Perjeta dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

Mode d'administration

Perjeta est administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. Pour les instructions concernant la dilution de Perjeta avant administration, voir les rubriques 6.2 et 6.6.

Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes à
60 minutes (voir rubrique 4.4).

*Réactions liées à la perfusion*

La vitesse de perfusion doit être ralentie ou l'administration doit être interrompue si le patient développe une réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.8). La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Un traitement comprenant de l'oxygène, des bêta-agonistes, des antihistaminiques, des solutés par voie I.V. directe et des antipyrétiques peut également contribuer à soulager les symptômes.

*Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques*

La perfusion doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une réaction de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE (réaction anaphylactique), un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir rubrique 4.4).

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Dysfonction ventriculaire gauche (incluant l'insuffisance cardiaque congestive)

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées avec les médicaments bloquant l'activité HER2, dont Perjeta. L'incidence de dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique (DVG) [insuffisance cardiaque congestive] était plus élevée chez les patients traités par Perjeta en association au trastuzumab et à une chimiothérapie comparé au trastuzumab en association à une chimiothérapie. Les patients ayant précédemment reçu des anthracyclines ou une radiothérapie du thorax peuvent présenter un risque plus important de diminution de la FEVG. La majorité des cas d'insuffisance cardiaque symptomatique rapportés en situation adjuvante concernait des patients qui avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline (voir rubrique 4.8).

Perjeta n'a pas été étudié chez les patients avec : une valeur initiale de FEVG < 50 %, un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), une diminution de la FEVG à une valeur < 50 % durant un précédent traitement adjuvant avec le trastuzumab ou des affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche comme une hypertension non contrôlée, un infarctus du myocarde récent, une arythmie cardiaque sévère nécessitant un traitement ou une précédente exposition aux anthracyclines à une dose cumulée > 360 mg/m$^2$ de doxorubicine ou équivalent.

La FEVG doit être évaluée avant l'initiation du traitement avec Perjeta et à intervalles réguliers durant le traitement avec Perjeta (par exemple, une fois pendant le traitement néoadjuvant et toutes les 12 semaines en situation adjuvante ou métastatique) afin de s'assurer que la FEVG soit dans les limites normales. Si la FEVG a diminué comme indiqué à la rubrique 4.2 et si elle ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée lors de l'évaluation suivante, l'arrêt du traitement par Perjeta et le trastuzumab doit être sérieusement envisagé, à moins que les bénéfices individuels attendus pour le patient ne soient supérieurs aux risques encourus.

Le risque cardiaque doit être évalué attentivement et mis en regard du besoin médical du patient avant l'utilisation de Perjeta avec une anthracycline. Sur la base des mécanismes d'actions pharmacologiques des traitements ciblants HER2 et des anthracyclines, une augmentation du risque de toxicité cardiaque pourrait être attendue avec l'utilisation concomitante de Perjeta et des anthracyclines, comparé à l'utilisation séquentielle.

Au cours des études cliniques APHINITY et BERENICE, l'utilisation séquentielle de Perjeta (en association au trastuzumab et à un taxane) a été évaluée après administration d'épirubicine ou de doxorubicine, celles-ci entrant dans de nombreux traitements à base d'anthracyclines. Cependant, les données de tolérance disponibles concernant l'utilisation concomitante de Perjeta et d'une anthracycline sont limitées. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, Perjeta et l'épirubicine ont été administrés de façon concomitante, dans le cadre du traitement FEC (5-fluorouracile, épirubicine,

cyclophosphamide) (voir rubriques 4.8 et 5.1). Seuls des patients naïfs de chimiothérapie ont été traités et ont reçu de faibles doses cumulées d'épirubicine (jusqu'à 300 mg/m$^2$). Dans cette étude, la tolérance cardiaque était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le même traitement mais avec Perjeta administré de façon séquentielle (après la chimiothérapie FEC).

Réactions liées à la perfusion

Perjeta a été associé à des réactions liées à la perfusion, incluant des évènements avec une issue fatale (voir rubrique 4.8). Le patient doit être étroitement surveillé pendant et durant 60 minutes après la première perfusion, ainsi que pendant et durant 30 à 60 minutes après les perfusions suivantes de Perjeta. Si une réaction liée à la perfusion significative survient, la vitesse de perfusion doit être ralentie ou la perfusion doit être interrompue et des traitements médicaux appropriés doivent être administrés. Les patients doivent être évalués et étroitement surveillés jusqu'à régression complète des signes cliniques et symptômes. L'interruption définitive du traitement doit être envisagée chez les patients présentant des réactions liées à la perfusion sévères. Cette évaluation clinique doit être basée sur la sévérité de la réaction précédente et sur la réponse au traitement administré pour cet effet indésirable (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris anaphylactiques ainsi que des évènements avec une issue fatale, ont été observés avec Perjeta (voir rubrique 4.8). Des médicaments pour traiter ces réactions, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Le traitement par Perjeta doit être interrompu de façon définitive en cas de réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE, de bronchospasme ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir rubrique 4.2).

Neutropénies fébriles

Les patients traités avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel présentent un risque plus important de neutropénie fébrile comparé aux patients traités avec un placebo, le trastuzumab et le docétaxel, en particulier durant les 3 premiers cycles de traitement (voir rubrique 4.8). Dans l'étude clinique CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, la valeur minimale (nadir) du nombre de neutrophiles était similaire chez les patients traités avec Perjeta et chez ceux sous placebo. L'incidence plus élevée de neutropénie fébrile chez les patients traités avec Perjeta a été associée à l'incidence plus élevée de mucite et de diarrhée chez ces mêmes patients. Un traitement symptomatique d'une mucite et d'une diarrhée doit être envisagé. Aucun évènement de neutropénie fébrile n'a été rapporté après l'arrêt du docétaxel.

Diarrhée

Perjeta peut provoquer une diarrhée sévère. La diarrhée est plus fréquente durant l'administration concomitante d'un traitement à base de taxane. Les patients âgés (≥ 65 ans) présentent un risque plus élevé de diarrhée, comparé à des patients plus jeunes (< 65 ans). Traiter la diarrhée selon les pratiques et recommandations en vigueur. Une prise en charge précoce avec du lopéramide, une réhydratation hydro-électrolytique doit être envisagée, en particulier chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée. L'interruption du traitement avec le pertuzumab doit être envisagée en l'absence d'amélioration de l'état du patient. Lorsque la diarrhée est contrôlée, le traitement avec le pertuzumab peut être réintroduit.

Excipients à effet notoire

Perjeta contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Perjeta contient du polysorbate 20. Chaque flacon de 14 mL contient 2,8 mg de polysorbate 20. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le pertuzumab et le trastuzumab ou entre le pertuzumab et le docétaxel dans une sous-étude chez 37 patients de l'étude clinique pivotale randomisée CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique. De plus, lors de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence entre le pertuzumab et le trastuzumab ou entre le pertuzumab et le docétaxel. Cette absence d'interaction médicamenteuse a été confirmée par les données pharmacocinétiques des études cliniques NEOSPHERE et APHINITY.

Cinq études ont évalué les effets du pertuzumab sur la pharmacocinétique des agents cytotoxiques administrés de manière concomitante, docétaxel, paclitaxel, gemcitabine, capécitabine, carboplatine et erlotinib. Aucune interaction pharmacocinétique entre le pertuzumab et l'un de ces médicaments n'a été mise en évidence. La pharmacocinétique du pertuzumab dans ces études était comparable à celle observée dans les études en monothérapie.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Perjeta et pendant 6 mois après la dernière dose de pertuzumab.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du pertuzumab chez la femme enceinte.
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Perjeta n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Etant donné que les IgG humaines passent dans le lait maternel et que le risque potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nourrisson n'est pas connu, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement avec Perjeta pour la femme (voir rubrique 5.2).

Fertilité

Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet du pertuzumab. Dans des études de toxicité à dose répétée chez le singe cynomolgus, aucune conclusion définitive ne peut être formulée sur un effet délétère sur les organes reproducteurs mâles. Aucun effet délétère n'a été observé chez le singe cynomolgus femelle sexuellement mature exposé au pertuzumab (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base des effets indésirables rapportés, Perjeta a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements peuvent survenir pendant le traitement par Perjeta (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des réactions liées à la perfusion devront être avertis de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Perjeta a été évaluée chez plus de 6 000 patients dans des études cliniques de phase I, de phase II et de phase III chez des patients présentant diverses tumeurs malignes et traités en majorité avec Perjeta en association à d'autres agents antinéoplasiques. Ces études cliniques comprenaient les études pivotales CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) et APHINITY (n = 4 804) [regroupées dans le tableau 2]. La sécurité de Perjeta était généralement cohérente entre les différentes études, bien que l'incidence et les effets indésirables les plus fréquents aient varié selon que l'administration de Perjeta soit en monothérapie ou en association à d'autres agents antinéoplasiques.

Tableau des effets indésirables

Sont présentés dans le tableau 2 les effets indésirables rapportés dans les groupes traités par Perjeta lors des études cliniques pivotales suivantes :
- CLEOPATRA, au cours de laquelle Perjeta a été administré en association au docétaxel et au trastuzumab à des patients atteints d'un cancer du sein métastatique (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) et TRYPHAENA (n = 218), au cours desquelles Perjeta a été administré en traitement néoadjuvant en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé, inflammatoire ou précoce
- APHINITY, au cours de laquelle Perjeta a été administré en traitement adjuvant en association au trastuzumab et à une chimiothérapie à base de taxane, avec ou sans anthracycline, à des patients atteints d'un cancer du sein précoce (n = 2 364)

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont également inclus dans le tableau 2. Perjeta ayant été utilisé avec le trastuzumab et une chimiothérapie dans ces études cliniques, il est difficile d'évaluer avec certitude le lien de causalité entre un événement indésirable et un médicament particulier.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la classification MedDRA des classes de systèmes d'organes (SOC) et les catégories de fréquence :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, <1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100)
Rare (≥ 1/10 000, <1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence et de classe de systèmes d'organes (SOC), les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 30 %) issus de ces données poolées étaient une diarrhée, une alopécie, des nausées, une fatigue, une neutropénie et des vomissements. Les effets indésirables de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE les plus fréquents (≥ 10 %) étaient une neutropénie et une neutropénie fébrile.

**Tableau 2 Résumé des effets indésirables rapportés chez les patients traités avec Perjeta dans les essais cliniques^ et depuis la commercialisation†**

| **Classe de systèmes d'organes** | ***Très fréquent*** | ***Fréquent*** | ***Peu fréquent*** | ***Rare*** |
|---|---|---|---|---|
| Infections et infestations | Rhinopharyngite | Paronychie<br>Infection des voies aériennes supérieures | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Neutropénie fébrile*<br>Neutropénie<br>Leucopénie<br>Anémie | | | |
| Affections du système immunitaire | Réaction liée à la perfusion °°,* | Hypersensibilité°,*<br>Hypersensibilité médicamenteuse°,* | Réaction anaphylactique°,* | Syndrome de relargage des cytokines°° |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | | | Syndrome de lyse tumorale† |
| Affections psychiatriques | Insomnie | | | |
| Affections du système nerveux | Neuropathie périphérique<br>Céphalées<br>Dysgueusie<br>Neuropathie sensitive périphérique<br>Etourdissements<br>Paresthésie | | | |
| Affections oculaires | Augmentation de la sécrétion lacrymale | | | |
| Affections cardiaques | | Dysfonction ventriculaire gauche** | Insuffisance cardiaque congestive** | |
| Troubles vasculaires | Bouffées de chaleur | | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Toux<br>Epistaxis<br>Dyspnée | | Pneumopathie interstitielle<br>Epanchement pleural | |
| Affections gastro-intestinales | Diarrhée<br>Vomissements<br>Stomatite<br>Nausées<br>Constipation<br>Dyspepsie<br>Douleur abdominale | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Alopécie<br>Rash<br>Affection unguéale<br>Prurit<br>Sécheresse cutanée | | | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie<br>Arthralgie<br>Extrémités douloureuses | | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Inflammation des muqueuses<br>Œdème périphérique<br>Fièvre<br>Fatigue<br>Asthénie | Frissons<br>Douleur<br>Œdème | | |

**^** Le tableau 2 montre les données poolées issues de la période totale de traitement dans l'étude clinique CLEOPATRA (date de clôture du recueil des données le 11 Février 2014 ; le nombre médian de cycles de Perjeta était de 24), de la période de traitement néoadjuvant dans l'étude clinique NEOSPHERE (le nombre médian de cycles de Perjeta était de 4 pour tous les bras de traitement) et dans l'étude clinique TRYPHAENA (le nombre médian de cycles de Perjeta était de 3 – 6 pour tous les bras de traitement) et de la période de traitement dans l'étude clinique APHINITY (le nombre médian de cycles de Perjeta était de 18).

* Des effets indésirables avec une issue fatale ont été rapportés.
** Pour la période totale de traitement pour les 4 études. L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive reflète les termes privilégiés MedDRA rapportés dans les études individuelles.
° La réaction anaphylactique/d'hypersensibilité est basée sur un groupe de termes.
°° La réaction liée à la perfusion inclut différents termes dans un intervalle de temps, voir " Description des effets indésirables spécifiques" ci-dessous.
† Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

Description des effets indésirables spécifiques

*Dysfonction ventriculaire gauche (DVG)*
Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, l'incidence de DVG au cours du traitement de l'étude a été plus élevée dans le groupe sous placebo que dans le groupe traité avec Perjeta (respectivement 8,6 % et 6,6 %). L'incidence de DVG symptomatique a également été plus faible dans le groupe traité avec Perjeta (1,8 % dans le groupe sous placebo versus [vs] 1,5 % dans le groupe traité avec Perjeta) (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique NEOSPHERE en situation néoadjuvante, au cours de laquelle les patients ont reçu 4 cycles de Perjeta en traitement néoadjuvant, l'incidence de DVG (sur la période totale de traitement) a été plus élevée dans le groupe traité avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel (7,5 %) comparé au groupe traité avec le trastuzumab et le docétaxel (1,9 %). Il y a eu un cas de DVG symptomatique dans le groupe traité avec Perjeta et le trastuzumab. Dans l'étude clinique TRYPHAENA en situation néoadjuvante, l'incidence de DVG (sur la période totale de traitement*)* a été de 8,3 % dans le groupe traité avec Perjeta plus trastuzumab et FEC (5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide), suivi de Perjeta plus trastuzumab et docétaxel, de 9,3 % dans le groupe traité avec Perjeta plus trastuzumab et docétaxel après FEC et de 6,6 % dans le groupe traité avec Perjeta en association à TCH (docétaxel, carboplatine et trastuzumab). L'incidence de DVG symptomatique (insuffisance cardiaque congestive) a été de 1,3 % dans le groupe traité avec Perjeta plus trastuzumab et docétaxel après FEC (cela exclut un patient ayant présenté une DVG symptomatique au cours du traitement FEC avant de recevoir Perjeta plus trastuzumab et docétaxel) et également de 1,3 % dans le groupe traité avec Perjeta en association à TCH. Aucun patient du groupe traité avec Perjeta plus trastuzumab et FEC suivi de Perjeta plus trastuzumab et docétaxel n'a présenté de DVG symptomatique.

Durant la phase néoadjuvante de l'étude clinique BERENICE, l'incidence de DVG symptomatique de classe III/IV selon la classification NYHA (insuffisance cardiaque congestive selon la classification NCI-CTCAE v.4) a été de 1,5 % dans le groupe traité avec la doxorubicine et le cyclophosphamide toutes les deux semaines (chimiothérapie dose dense AC) suivi de Perjeta plus trastuzumab et paclitaxel et aucun des patients (0 %) n'a présenté de DVG symptomatique dans le groupe traité par FEC suivi par Perjeta en association au trastuzumab et au docétaxel. L'incidence de DVG asymptomatique (diminution de la fraction d'éjection selon la classification NCI-CTCAE v.4) était de 7 % dans le groupe traité avec la doxorubicine et le cyclophosphamide toutes les deux semaines (chimiothérapie dose dense AC) suivi de Perjeta plus trastuzumab et paclitaxel et de 3,5 % dans le groupe traité par FEC suivi de Perjeta plus trastuzumab et docétaxel.

Dans l'étude clinique APHINITY, l'incidence d'insuffisance cardiaque symptomatique (classe III ou IV selon la classification NYHA) associée à une diminution de la FEVG d'au moins 10 % points par rapport à la valeur initiale et jusqu'à < 50 % était < 1 % (0,9 % pour les patient traités par Perjeta vs 0,5 % pour les patients sous placebo). Parmi les patients qui ont présenté une insuffisance cardiaque symptomatique, 55,6 % de ceux traités par Perjeta et 71,4 % de ceux sous placebo se sont rétablis (le rétablissement était défini comme deux mesures consécutives de FEVG supérieures à 50 %) à la date de clôture du recueil des données. La majorité des événements ont été rapportés chez des patients traités par des anthracyclines. Des diminutions asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (classe II selon la classification NYHA) de la FEVG d'au moins 10 % points par rapport à la valeur initiale et jusqu'à < 50 % ont été rapportées chez 2,9 % des patients traités par Perjeta et chez 3,0 % des patients sous placebo, parmi lesquels 82,4 % des patients traités par Perjeta et 83,3 % des patients sous placebo se sont rétablis à la date de clôture du recueil des données.

*Réactions liées à la perfusion*
Une réaction liée à la perfusion a été définie dans les études cliniques pivotales comme tout évènement rapporté comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction liée à la perfusion aiguë ou un syndrome de relargage des cytokines survenant durant une perfusion ou le même jour que celle-ci. Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA, la dose initiale de Perjeta a été administrée le jour précédant l'administration du trastuzumab et du docétaxel afin de permettre l'examen des réactions associées à Perjeta. Le premier jour au cours duquel seul Perjeta a été administré, la fréquence globale des réactions liées à la perfusion a été de 9,8 % dans le groupe sous placebo et de 13,2 % dans le groupe traité avec Perjeta, avec une majorité de réactions liées à la perfusion légères ou modérées. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes (≥ 1,0 %) dans le groupe traité avec Perjeta étaient une fièvre, des frissons, une fatigue, une céphalée, une asthénie, une hypersensibilité et des vomissements.

Durant le second cycle au cours duquel tous les médicaments ont été administrés le même jour, les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes (≥ 1,0 %) dans le groupe traité avec Perjeta étaient une fatigue, une dysgueusie, une hypersensibilité médicamenteuse, une myalgie et des vomissements (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques en situation néoadjuvante et adjuvante, Perjeta a été administré le même jour que les autres traitements de l'étude lors de tous les cycles. Les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 18,6 % - 25,0 % des patients lors du premier jour d'administration de Perjeta (en association au trastuzumab et à une chimiothérapie). Le type et la sévérité des événements étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude clinique CLEOPATRA aux cycles où Perjeta était administré le même jour que le trastuzumab et le docétaxel, avec la majorité des réactions étant de sévérité légère ou modérée.

*Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques*
Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, la fréquence globale des évènements d'hypersensibilité/anaphylactiques rapportés par l'investigateur durant la période complète de traitement a été de 9,3 % dans le groupe sous placebo et de 11,3 % dans le groupe traité avec Perjeta, dont 2,5 % et 2,0 % respectivement étaient des évènements de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE. Au total, 2 patients dans le groupe sous placebo et 4 patients dans le groupe traité avec Perjeta ont présenté des événements décrits comme une réaction anaphylactique par l'investigateur (voir rubrique 4.4).

Globalement, la majorité des réactions d'hypersensibilité ont été d'une sévérité légère ou modérée et se sont résolues après traitement. Sur la base des modifications apportées au traitement de l'étude, la plupart des réactions ont été évaluées comme secondaires aux perfusions de docétaxel.

Dans les études cliniques en situation néoadjuvante et adjuvante, les évènements d'hypersensibilité/d'anaphylaxie étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude clinique CLEOPATRA. Dans l'étude clinique NEOSPHERE, deux patients du groupe traité avec Perjeta et le docétaxel ont présenté une réaction anaphylactique. Dans les études cliniques TRYPHAENA et APHINITY, la fréquence globale des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques a été plus élevée dans le groupe traité avec Perjeta et TCH (respectivement 13,2 % et 7,6 %), dont respectivement 2,6 % et 1,3 % des événements étaient des réactions de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE.

*Neutropénie fébrile*
Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA, la majorité des patients dans les deux groupes de traitement ont présenté au moins une leucopénie (63,0 % des patients dans le groupe traité avec Perjeta et 58,3 % des patients dans le groupe sous placebo), dont une majorité de neutropénies (voir

rubrique 4.4). Une neutropénie fébrile est survenue chez 13,7 % des patients traités avec Perjeta et 7,6 % des patients sous placebo. Dans les deux groupes de traitement, la proportion de patients présentant une neutropénie fébrile a été plus élevée au cours du premier cycle de traitement et a régulièrement diminué par la suite. Une augmentation de l'incidence des neutropénies fébriles a été observée parmi les patients asiatiques dans les deux groupes de traitement comparé aux patients d'autres origines ethniques et issus d'autres régions géographiques. Parmi les patients asiatiques, l'incidence des neutropénies fébriles a été plus élevée dans le groupe traité avec Perjeta (25,8 %) comparé au groupe sous placebo (11,3 %).

Dans l'étude clinique NEOSPHERE, 8,4 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel ont présenté une neutropénie fébrile comparé à 7,5 % des patients traités avec le trastuzumab et le docétaxel. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, une neutropénie fébrile est survenue chez 17,1 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta + TCH et chez 9,3 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, l'incidence de neutropénie fébrile a été plus élevée chez les patients ayant reçu six cycles de Perjeta comparé à ceux ayant reçu trois cycles de Perjeta, quelle que soit la chimiothérapie administrée. Comme dans l'étude clinique CLEOPATRA, une incidence plus élevée de neutropénie et de neutropénie fébrile a été observée parmi les patients asiatiques comparés aux autres patients dans les deux études cliniques en néoadjuvant. Dans l'étude clinique NEOSPHERE, 8,3 % des patients asiatiques traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel ont présenté une neutropénie fébrile comparé à 4,0 % des patients asiatiques traités en néoadjuvant avec le trastuzumab et le docétaxel.

Dans l'étude clinique APHINITY, une neutropénie fébrile est survenue chez 12,1 % des patients traités par Perjeta et 11,1 % des patients sous placebo. Comme dans les études cliniques CLEOPATRA, TRYPHAENA et NEOSPHERE, une incidence plus élevée de neutropénie fébrile a été observée parmi les patients asiatiques traités par Perjeta comparé aux patients d'autres origines ethniques dans l'étude clinique APHINITY (15,9 % des patients traités par Perjeta et 9,9 % des patients sous placebo).

*Diarrhée*
Dans l'étude pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, une diarrhée est survenue chez 68,4 % des patients traités avec Perjeta et 48,7 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4). La majorité des évènements étaient de sévérité légère à modérée et sont survenus au cours des premiers cycles de traitement. L'incidence des diarrhées de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE a été de 9,3 % chez les patients traités avec Perjeta vs 5,1 % chez les patients sous placebo. La durée médiane de l'épisode le plus long a été de 18 jours chez les patients traités avec Perjeta et de 8 jours chez les patients sous placebo. Les diarrhées ont bien répondu à une prise en charge proactive par des anti-diarrhéiques.

Dans l'étude clinique NEOSPHERE, une diarrhée est survenue chez 45,8 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel comparé à 33,6 % des patients traités avec le trastuzumab et le docétaxel. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, une diarrhée est survenue chez 72,3 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta + TCH et chez 61,4 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC. Dans les deux études cliniques, la plupart des événements étaient de sévérité légère à modérée.

Dans l'étude clinique APHINITY, une incidence plus élevée de diarrhées a été rapportée dans le bras traité par Perjeta (71,2 %) comparé au bras sous placebo (45,2 %). Une diarrhée de grade ≥ 3 a été rapportée chez 9,8 % des patients dans le bras Perjeta vs 3,7 % dans le bras placebo. La majorité des événements rapportés étaient d'une sévérité de grade 1 ou 2. L'incidence la plus élevée de diarrhées (tous grades confondus) a été rapportée lors de la période de thérapie ciblée associée à une chimiothérapie à base de taxane (61,4 % des patients du bras Perjeta vs 33,8 % des patients du bras placebo). L'incidence des diarrhées était beaucoup plus faible après arrêt de la chimiothérapie, affectant 18,1 % des patients du bras Perjeta vs 9,2 % des patients du bras placebo lors de la période de thérapie ciblée post-chimiothérapie.

*Rash*
Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, un rash est survenu chez 51,7 % des patients traités avec Perjeta, comparé à 38,9 % des patients sous placebo. Les évènements, majoritairement d'une sévérité de grade 1 ou 2, sont survenus au cours des deux premiers cycles et ont répondu aux traitements standards, tels qu'un traitement antiacnéique local ou oral.

Dans l'étude clinique NEOSPHERE, un rash est survenu chez 40,2 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel comparé à 29,0 % des patients traités avec le trastuzumab et le docétaxel. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, un rash est survenu chez 36,8 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta + TCH et chez 20,0 % des patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC. L'incidence de rash était plus élevée chez les patients ayant reçu six cycles de Perjeta comparé aux patients ayant reçu trois cycles de Perjeta, quelle que soit la chimiothérapie administrée.

Dans l'étude clinique APHINITY, un rash est survenu chez 25,8 % des patients du bras Perjeta vs 20,3 % des patients du bras placebo. La majorité des cas de rash était de grade 1 ou 2.

*Anomalies biologiques*
Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, l'incidence des neutropénies de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE v.3 était équilibrée dans les deux groupes de traitement (86,3 % des patients traités avec Perjeta et 86,6 % des patients sous placebo, dont respectivement 60,7 % et 64,8 % de neutropénies de grade 4).

Dans l'étude clinique NEOSPHERE, l'incidence des neutropénies de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE v.3 était de 74,5 % chez les patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel comparé à 84,5 % des patients traités avec le trastuzumab et le docétaxel, dont respectivement 50,9 % et 60,2 % de neutropénies de grade 4. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, l'incidence des neutropénies de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE v.3 était de 85,3 % chez les patients traités en néoadjuvant avec Perjeta + TCH et de 77,0 % chez les patients traités en néoadjuvant avec Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel après FEC, dont respectivement 66,7 % et 59,5 % de neutropénies de grade 4.

Dans l'étude clinique APHINITY, l'incidence des neutropénies de grade 3 - 4 selon la classification NCI-CTCAE v.4 était de 40,6 % chez les patients traités par Perjeta, le trastuzumab et une chimiothérapie comparé à 39,1 % chez les patients traités par un placebo, le trastuzumab et une chimiothérapie, dont respectivement 28,3 % et 26,5 % de neutropénies de grade 4.

Patients âgés

L'incidence des événements indésirables suivants, tous grades confondus, était plus élevée d'au moins 5 % chez les patients âgés de 65 ans et plus, par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans : appétit diminué, anémie, perte de poids, asthénie, dysgueusie, neuropathie périphérique, hypomagnésémie et diarrhée. Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

**Pour la Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

**Pour le Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

### 4.9 Surdosage

La dose maximale tolérée de pertuzumab n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, des doses uniques supérieures à 25 mg/kg (1727 mg) n'ont pas été étudiées.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour les signes cliniques ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC :
L01FD02

Mécanisme d'action

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et ainsi, bloque l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER, dont EGFR, HER3 et HER4. En conséquence, le pertuzumab inhibe l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation, la voie MAP (mitogen-activated protein) kinase et la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase). L'inhibition de ces voies d'activation conduit respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose. De plus, le pertuzumab est un médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC).

Alors que le pertuzumab administré seul a inhibé la prolifération des cellules tumorales humaines, l'association du pertuzumab et du trastuzumab a renforcé significativement l'activité antitumorale dans des modèles de xénogreffe surexprimant HER2.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Perjeta dans le cancer du sein HER2 positif est soutenue dans le cancer du sein métastatique par une étude clinique de phase III, randomisée et par une étude clinique de phase II à un seul bras et dans le cancer du sein précoce par deux études cliniques de phase II, randomisées, en situation néoadjuvante (dont une étude contrôlée), par une étude clinique de phase II non-randomisée en situation néoadjuvante et par une étude clinique de phase III, randomisée, en situation adjuvante.

Une surexpression de HER2 a été déterminée par un laboratoire central et est définie par un score 3+ par IHC ou un ratio d'amplification ≥ 2,0 par HIS dans les études cliniques mentionnées ci-dessous.

*Cancer du sein métastatique*

*Perjeta en association au trastuzumab et au docétaxel*

CLEOPATRA (WO20698) est une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 808 patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif. Les patients présentant des facteurs de risque cardiaque importants sur le plan clinique n'ont pas été inclus (voir rubrique 4.4). En raison de l'exclusion des patients présentant des métastases cérébrales, aucune donnée n'est disponible concernant l'activité de Perjeta sur les métastases cérébrales. Les données disponibles chez les patients présentant une maladie localement récidivante non résécable sont très limitées. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir placebo + trastuzumab + docétaxel ou Perjeta + trastuzumab + docétaxel.

Perjeta et le trastuzumab ont été administrés aux doses standards toutes les trois semaines. Les patients ont été traités avec Perjeta et le trastuzumab jusqu'à progression de la maladie, retrait de leur consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Le docétaxel a été administré à une dose initiale de 75 mg/m$^2$ en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant au moins 6 cycles. La dose de docétaxel pouvait être augmentée à 100 mg/m$^2$ au choix de l'investigateur, si la dose initiale était bien tolérée.

Le critère d'évaluation principal de l'étude clinique était la survie sans progression (progression-free survival, PFS) évaluée par un comité de revue indépendant (CRI) et définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou de décès (de toute cause), si le décès était survenu dans les 18 semaines suivant la dernière évaluation tumorale. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale, la survie sans progression évaluée par l'investigateur, le taux de réponse objective (ORR), la durée de la réponse et le temps jusqu'à progression des symptômes évalué par le questionnaire de Qualité de Vie FACT-B.

Environ la moitié des patients dans chaque groupe de traitement avait des récepteurs hormonaux positifs (définis comme des récepteurs à l'œstrogène (ER) positifs et/ou des récepteurs à la progestérone (PgR) positifs) et environ la moitié des patients dans chaque groupe de traitement avait reçu un précédent traitement adjuvant ou néoadjuvant. La plupart de ces patients avait précédemment reçu des anthracyclines et 11 % de tous les patients avaient précédemment reçu du trastuzumab. 43 % des patients, au total, dans les deux groupes de traitement avaient précédemment reçu une radiothérapie. La FEVG médiane des patients à l'état initial était de 65,0 % (intervalle de 50 % - 88 %) dans les deux groupes.

Les résultats d'efficacité de l'étude clinique CLEOPATRA sont résumés dans le tableau 3. Une amélioration statistiquement significative de la PFS évaluée par le CRI a été démontrée dans le groupe traité avec Perjeta comparé au groupe sous placebo. Les résultats de la PFS évaluée par l'investigateur étaient similaires à ceux observés pour la PFS évaluée par le CRI.

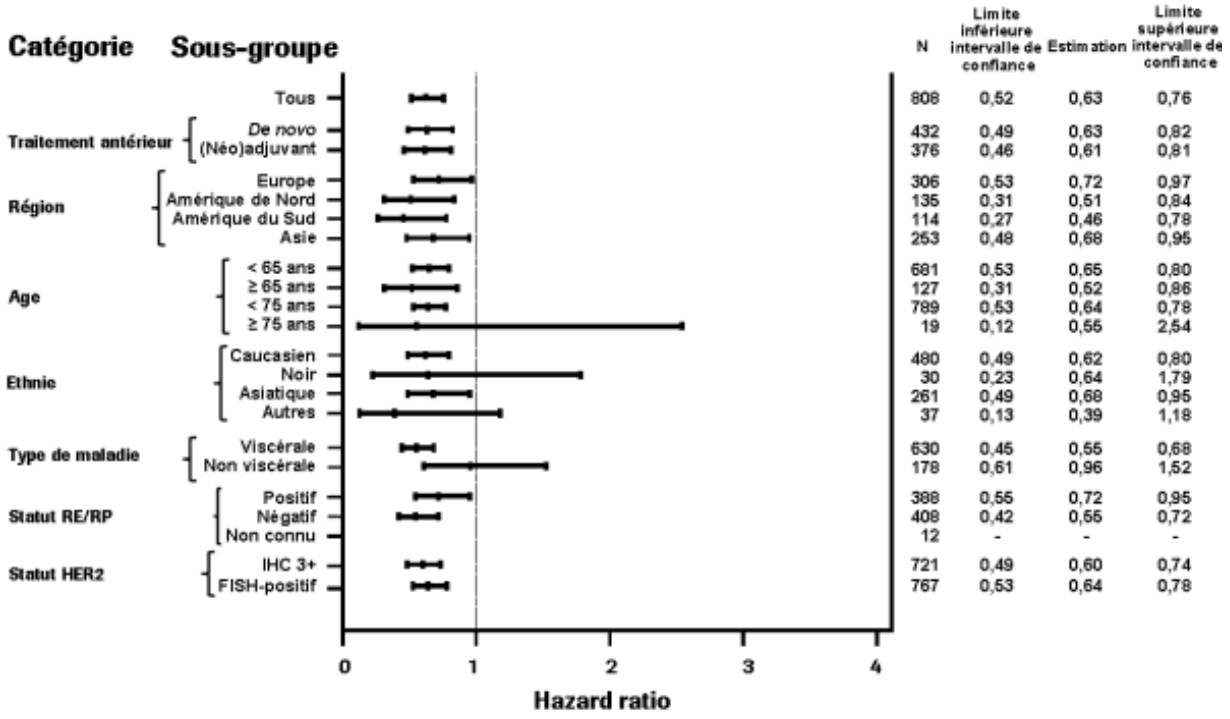
**Tableau 3 Résumé de l'efficacité de l'étude clinique CLEOPATRA**

| **Paramètre** | **Placebo + trastuzumab + docétaxel n = 406** | **Perjeta + trastuzumab + docétaxel n = 402** | **Hazard Ratio (IC 95 %)** | **Valeur de p** |
|---|---|---|---|---|
| **Survie sans progression (évaluation indépendante) – critère principal*** | | | | |
| N patients avec événement<br>Médiane en mois | 242 (59 %)<br>12,4 | 191 (47,5 %)<br>18,5 | 0,62<br>[0,51 ; 0,75] | < 0,0001 |
| **Survie globale – critère secondaire**** | | | | |
| N patients avec événement<br>Médiane en mois | 221 (54,4 %)<br>40,8 | 168 (41,8 %)<br>56,5 | 0,68<br>[0,56 ; 0,84] | 0,0002 |
| **Taux de réponse objective (ORR)^ – critère secondaire**<br>N patients avec maladie mesurable<br>Répondeurs***<br>IC 95 % pour l'ORR<br>Réponse Complète (RC)<br>Réponse Partielle (RP)<br>Maladie Stable (MS)<br>Maladie en progression (MP) | 336<br><br>233 (69,3 %)<br>[64,1 ; 74,2]<br>14 (4,2 %)<br>219 (65,2 %)<br>70 (20,8 %)<br>28 (8,3 %) | 343<br><br>275 (80,2 %)<br>[75,6 ; 84,3]<br>19 (5,5 %)<br>256 (74,6 %)<br>50 (14,6 %)<br>13 (3,8 %) | Différence en ORR :<br>10,8 %<br>[4,2 ; 17,5] | 0,0011 |
| **Durée de la réponse †^**<br>N =<br>Médiane en semaines<br>IC 95 % pour la médiane | 233<br>54,1<br>[46 ; 64] | 275<br>87,6<br>[71 ; 106] | | |

* Analyse primaire de la survie sans progression, à la date de clôture du recueil des données le 13 mai 2011.
**Analyse finale de la survie globale par événement, à la date de clôture du recueil des données le 11 février 2014.
*** Patients avec la meilleure réponse globale d'une RC ou d'une RP confirmée selon les critères RECIST.
† Evalué chez les patients avec la meilleure réponse globale d'une RC ou d'une RP.
^ Le taux de réponse objective et la durée de réponse sont basés sur des évaluations tumorales réalisées par le CRI.

Des résultats cohérents ont été observés dans les sous-groupes de patients prédéfinis, dont les sous-groupes basés sur les facteurs de stratification selon la région géographique et un traitement adjuvant/néoadjuvant antérieur ou un cancer du sein métastatique de novo (voir figure 1). Une analyse exploratoire post hoc a montré que pour les patients ayant reçu précédemment du trastuzumab (n = 88), le hazard ratio (HR) pour la PFS évaluée par le CRI était de 0,62 (IC 95 % [0,35 ; 1,07]), comparé à 0,60 (IC 95 % [0,43 ; 0,83]) pour les patients ayant reçu un traitement antérieur n'incluant pas de trastuzumab (n = 288).

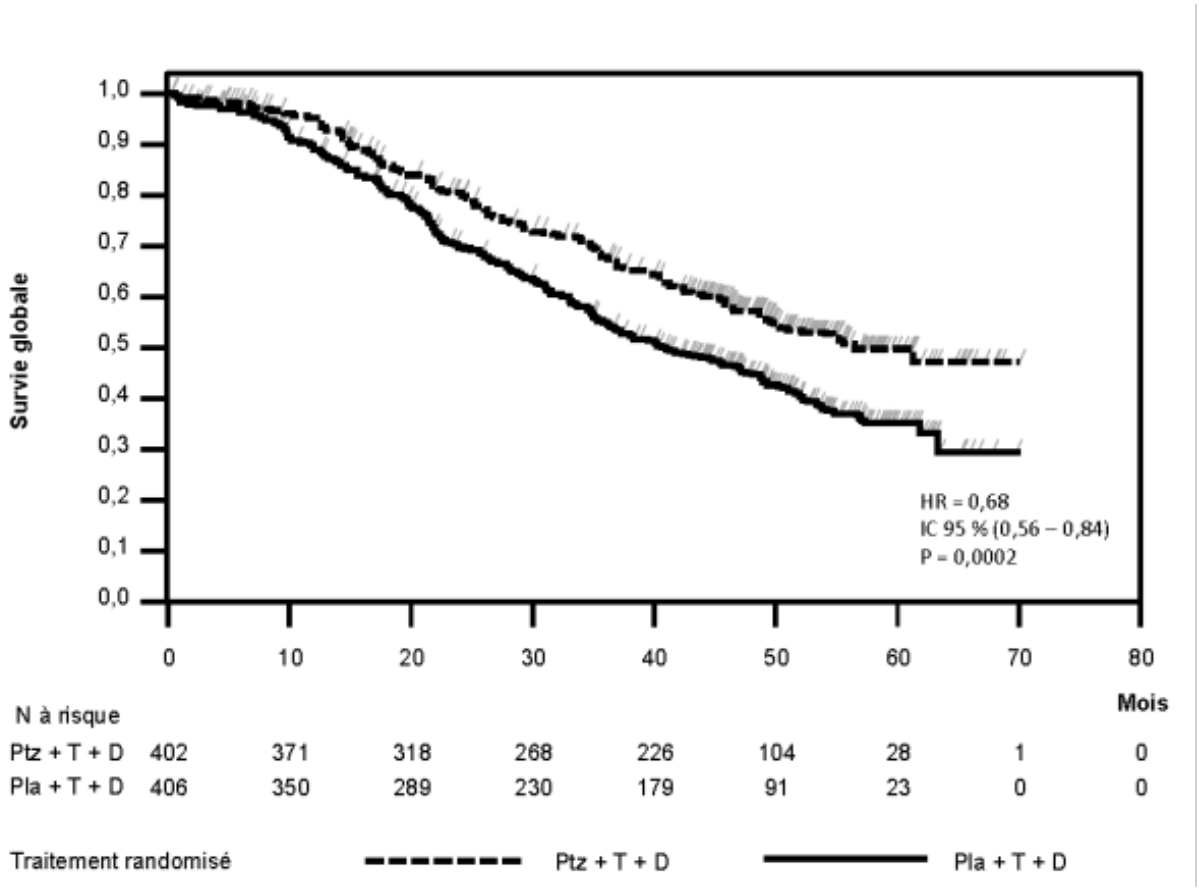
**Figure 1 PFS évaluée par le CRI par sous-groupe de patients**




L'analyse finale de la survie globale par événement a été réalisée lorsque 389 patients sont décédés (221 dans le groupe sous placebo et 168 dans le groupe traité avec Perjeta). Le bénéfice de survie globale statistiquement significatif en faveur du groupe traité avec Perjeta, observé précédemment lors d'une analyse intermédiaire de la survie globale (effectuée un an après l'analyse primaire), a été maintenu (HR de 0,68 ; p = 0,0002 selon le test log-rank). Le temps médian jusqu'au décès était de 40,8 mois dans le groupe sous placebo et de 56,5 mois dans le groupe traité avec Perjeta (voir tableau 3, figure 2).

Une analyse descriptive de la survie globale réalisée à la fin de l'étude lorsque 515 patients sont décédés (280 dans le groupe sous placebo et 235 dans le groupe traité avec Perjeta) a montré que le bénéfice statistiquement significatif de survie globale en faveur du groupe traité avec Perjeta était maintenu au cours du temps après un suivi médian de 99 mois (HR de 0,69 ; p < 0,0001 selon le test log-rank ; temps médian jusqu'au décès de 40,8 mois [groupe sous placebo] versus 57,1 mois [groupe traité avec Perjeta]). La survie à un temps de référence (landmark) estimée à 8 ans était de 37 % dans le groupe traité avec Perjeta et de 23 % dans le groupe sous placebo.

**Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par événement**



HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; Pla = placebo ; Ptz = pertuzumab (Perjeta) ; T = trastuzumab (Herceptin) ; D = docétaxel.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement concernant la Qualité de Vie Relative à la Santé évaluée par les scores FACT-B TOI-PFB.

*Données cliniques additionnelles*

**BO17929** - étude clinique à un seul bras dans le cancer du sein métastatique

BO17929 était une étude clinique de phase II, non randomisée, chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant progressé durant un traitement avec le trastuzumab. Le traitement avec Perjeta et le trastuzumab a abouti à un taux de réponse de 24,2 %, auquel s'ajoutent 25,8 % de patients présentant une stabilisation de la maladie pendant au moins 6 mois, montrant que Perjeta est actif après progression sous trastuzumab.

*Cancer du sein précoce*

*Traitement néoadjuvant*

En situation néoadjuvante, les cancers du sein localement avancés et les cancers du sein inflammatoires sont considérés à risque élevé, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux. Dans le cancer du sein à un stade précoce, la taille de la tumeur, le grade, le statut des récepteurs hormonaux et la présence de métastases au niveau des ganglions lymphatiques doivent être pris en considération dans l'évaluation du risque.

L'indication du traitement néoadjuvant dans le cancer du sein est basée sur la démonstration d'une amélioration du taux de réponse pathologique complète et d'une tendance à l'amélioration de la survie sans maladie, sans avoir néanmoins établi ou précisément montré un bénéfice en termes d'effets à long terme, comme la survie globale ou la survie sans maladie.

**NEOSPHERE (WO20697)**

NEOSPHERE est une étude clinique de phase II avec Perjeta, internationale, multicentrique, randomisée, contrôlée, menée chez 417 patients adultes de sexe féminin atteints d'un cancer du sein HER2 positif nouvellement diagnostiqué, précoce, inflammatoire ou localement avancé (T2-4d ; tumeurs primaires > 2 cm de diamètre) n'ayant pas reçu préalablement de trastuzumab, une chimiothérapie ou une radiothérapie. Les patients avec des métastases, un cancer du sein bilatéral, des facteurs de risques cardiaques importants (voir rubrique 4.4) ou une FEVG < 55 % n'ont pas été inclus. La majorité des patients étaient âgés de moins de 65 ans.

Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des traitements néoadjuvants suivants pendant 4 cycles avant la chirurgie :

- Trastuzumab plus docétaxel
- Perjeta plus trastuzumab et docétaxel
- Perjeta plus trastuzumab
- Perjeta plus docétaxel.

La randomisation a été stratifiée en fonction du type de cancer du sein (opérable, localement avancé ou inflammatoire) et de la positivité ER ou PgR.

Le pertuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 840 mg, suivie d'une dose de 420 mg toutes les 3 semaines. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. Le docétaxel a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 75 mg/m$^2$, suivie d'une dose de 75 mg/m$^2$ ou 100 mg/m$^2$ (si toléré) toutes les 3 semaines. Après la chirurgie, tous les patients ont reçu 3 cycles de 5-fluorouracile (600 mg/m$^2$), épirubicine (90 mg/m$^2$) et cyclophosphamide (600 mg/m$^2$) (FEC) administrés par voie intraveineuse toutes les 3 semaines et le trastuzumab administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines jusqu'à atteindre 1 an de traitement. Les patients qui avaient reçu uniquement Perjeta plus trastuzumab avant la chirurgie ont ensuite reçu à la fois FEC et le docétaxel après la chirurgie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux de réponse pathologique complète (pathological complete response - pCR) dans le sein (ypT0/is). Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de réponse clinique, le taux de chirurgie conservatrice du sein (tumeurs T2-3 uniquement), la survie sans maladie (disease-free survival, DFS) et la PFS. Les taux de pCR exploratoires additionnels ont inclus le statut ganglionnaire (ypT0/isN0 et ypT0N0).

Les données démographiques étaient bien équilibrées (l'âge médian était de 49 - 50 ans, la majorité des patients étaient Caucasiens [71 %]) et tous les patients étaient de sexe féminin. Sur l'ensemble des patients, 7 % présentaient un cancer du sein inflammatoire, 32 % un cancer du sein localement avancé et 61 % un cancer du sein opérable. Environ la moitié des patients dans chaque groupe de traitement avaient des récepteurs hormonaux positifs (définis comme ER positifs et/ou PgR positifs).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 4. Une amélioration statistiquement significative du taux de pCR (ypT0/is) a été observée chez les patients recevant Perjeta plus trastuzumab et docétaxel, comparé aux patients recevant le trastuzumab et le docétaxel (45,8 % vs 29,0 %, valeur de p = 0,0141). Un profil de résultats cohérent a été observé, quelle que soit la définition de la pCR. La différence de taux de pCR est susceptible de se traduire par une différence cliniquement significative des effets à long-terme, ce qui est suggéré par la tendance positive de la PFS (HR 0,69, IC 95 % [0,34 ; 1,40]) et de la DFS (HR 0,60, IC 95 % [0,28 ; 1,27]).

Les taux de pCR ainsi que l'ampleur du bénéfice avec Perjeta (Perjeta plus trastuzumab et docétaxel comparé aux patients recevant le trastuzumab et le docétaxel) ont été plus faibles dans le sous-groupe de patients présentant des tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs (différence de 6 % en termes de pCR dans le sein) que chez les patients présentant des tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs (différence de 26,4 % en termes de pCR dans le sein). Les taux de pCR étaient similaires entre les patients atteints d'une maladie opérable et ceux atteints d'une maladie localement avancée. Il y avait trop peu de patients atteints d'un cancer du sein inflammatoire pour permettre de tirer des conclusions fermes mais le taux de pCR était plus élevé chez les patients ayant reçu Perjeta plus trastuzumab et docétaxel.

**TRYPHAENA (BO22280)**

TRYPHAENA est une étude clinique de phase II, multicentrique, randomisée, menée chez 225 patients adultes de sexe féminin atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, opérable ou inflammatoire (T2-4d ; tumeurs primaires > 2 cm de diamètre) n'ayant pas reçu préalablement de trastuzumab, une chimiothérapie ou une radiothérapie. Les patients avec des métastases, un cancer du sein bilatéral, des facteurs de risques cardiaques importants (voir rubrique 4.4) ou une FEVG < 55 % n'ont pas été inclus. La majorité des patients étaient âgés de moins de 65 ans. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'un des trois traitements néoadjuvants suivants avant la chirurgie :

- 3 cycles de FEC suivis de 3 cycles de docétaxel, tous administrés de façon concomitante à Perjeta et au trastuzumab

- 3 cycles de FEC seul, suivis de 3 cycles de docétaxel, le trastuzumab et Perjeta étant administrés de façon concomitante
- 6 cycles de TCH en association à Perjeta.

La randomisation a été stratifiée en fonction du type de cancer du sein (opérable, localement avancé ou inflammatoire) et de la positivité ER et/ou PgR.

Le pertuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 840 mg, suivie d'une dose de 420 mg toutes les 3 semaines. Le trastuzumab a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines. Le FEC (5-fluorouracile [500 mg/m$^2$], épirubicine [100 mg/m$^2$], cyclophosphamide [600 mg/m$^2$]) a été administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 3 cycles. Le docétaxel a été administré à une dose initiale de 75 mg/m$^2$ en perfusion IV toutes les 3 semaines avec la possibilité d'augmenter la dose à 100 mg/m$^2$ laissée à l'appréciation de l'investigateur si la dose initiale était bien tolérée. Toutefois, dans le groupe traité par Perjeta en association avec TCH, le docétaxel a été administré par voie intraveineuse à la dose de 75 mg/m$^2$ (pas d'augmentation de la dose autorisée) et le carboplatine (AUC 6) a été administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. Après la chirurgie, tous les patients ont reçu le trastuzumab jusqu'à atteindre 1 an de traitement.

Le critère d'évaluation principal de cette étude était la tolérance cardiaque pendant la période de traitement néoadjuvant de l'étude. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de pCR dans le sein (ypT0/is), la DFS, la PFS et la survie globale.

Les données démographiques étaient bien équilibrées entre les bras de traitement (l'âge médian était de 49 - 50 ans, la majorité des patients étaient Caucasiens [77 %]) et tous les patients étaient de sexe féminin. Sur l'ensemble des patients, 6 % présentaient un cancer du sein inflammatoire, 25 % un cancer du sein localement avancé et 69 % un cancer du sein opérable. Environ la moitié des patients dans chaque groupe de traitement étaient atteints de tumeurs avec ER positifs et/ou PgR positifs.

En comparaison aux données publiées avec des traitements similaires sans pertuzumab, des taux de pCR élevés ont été observés dans les 3 bras de traitement (voir le tableau 4). Un profil de résultats cohérent a été observé, quelle que soit la définition de la pCR utilisée. Les taux de pCR étaient plus faibles dans le sous-groupe de patients atteints de tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs (taux compris entre 46,2 % et 50,0 %) que chez les patients atteints de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs (taux compris entre 65,0 % et 83,8 %).

Les taux de pCR étaient similaires entre les patients présentant une maladie opérable et ceux présentant une maladie localement avancée. Il y avait trop peu de patients présentant un cancer du sein inflammatoire pour permettre de tirer des conclusions fermes.

**Tableau 4 Etudes cliniques NEOSPHERE (WO20697) et TRYPHAENA (BO22280) : résumé des données d'efficacité (population en intention de traiter)**

| | **NEOSPHERE (WO20697)** | | | | **TRYPHAENA (BO22280)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Paramètre** | **Trastuzumab + Docétaxel N = 107** | **Perjeta + Trastuzumab + Docétaxel N = 107** | **Perjeta + Trastuzumab N = 107** | **Perjeta + Docétaxel N = 96** | **Perjeta + Trastuzumab + FEC □ Perjeta + Trastuzumab+ Docétaxel N = 73** | **FEC □ Perjeta + Trastuzumab+ Docétaxel N = 75** | **Perjeta + TCH N = 77** |
| Taux de pCR dans le sein (ypT0/is) n (%) [IC 95 %][1] | 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 ; 33,7] | 45 (61,6 %) [49,5 ; 72,8] | 43 (57,3 %) [45,4 ; 68,7] | 51 (66,2 %) [54,6 ; 76,6] |
| Différence de taux de pCR[2] [IC 95 %][3] | | + 16,8 % [3,5 ; 30,1] | - 12,2 % [- 23,8 ; - 0,5] | - 21,8 % [- 35,1 ; - 8,5] | NA | NA | NA |
| Valeur de p (avec corr. de Simes pour le test CMH)[4] | | 0,0141 (vs. Trastuzumab+ Docétaxel) | 0,0198 (vs. Trastuzumab+ Docétaxel) | 0,0030 (vs. Perjeta+ Trastuzumab + Docétaxel) | NA | NA | NA |
| Taux de pCR dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0/is N0) n (%) [IC 95%] | 23 (21,5 %) [14,1 ; 30,5] | 42 (39,3 %) [30,3 ; 49,2] | 12 (11,2 %) [5,9 ; 18,8] | 17 (17,7 %) [10,7 ; 26,8] | 41 (56,2 %) [44,1 ; 67,8] | 41 (54,7 %) [42,7 ; 66,2] | 49 (63,6 %) [51,9 ; 74,3] |
| ypT0 N0 n (%) [IC 95%] | 13 (12,1 %) [6,6 ; 19,9] | 35 (32,7 %) [24,0 ; 42,5] | 6 (5,6 %) [2,1 ; 11,8] | 13 (13,2 %) [7,4 ; 22,0] | 37 (50,7 %) [38,7 ; 62,6] | 34 (45,3 %) [33,8 ; 57,3] | 40 (51,9 %) [40,3 ; 63,5] |
| Réponse clinique[5] | 79 (79,8 %) | 89 (88,1 %) | 69 (67,6 %) | 65 (71,4 %) | 67 (91,8 %) | 71 (94,7 %) | 69 (89,6 %) |

FEC : 5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide ; TCH : docétaxel, carboplatine et trastuzumab, CMH : Cochran–Mantel–Haenszel
1. IC 95 % pour un échantillon binomial en utilisant la méthode Pearson-Clopper.
2. Les traitements Perjeta + Trastuzumab + Docétaxel et Perjeta + Trastuzumab sont comparés à Trastuzumab + Docétaxel alors que Perjeta + Docétaxel est comparé à Perjeta + Trastuzumab + Docétaxel.
3. IC 95 % approximatif pour la différence entre les deux taux de réponse en utilisant la méthode Hauck-Anderson.
4. Valeur de p selon le test Cochran-Mantel-Haenszel, avec un ajustement de la multiplicité de Simes.
5. La réponse clinique représente les patients avec la meilleure réponse globale d'une RC ou d'une RP durant la période néoadjuvante (dans la lésion du sein primaire).

**BERENICE (WO29217)**

BERENICE est une étude clinique de phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique, internationale, conduite chez 401 patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce (avec tumeurs primaires > 2 cm de diamètre ou atteinte ganglionnaire).

L'étude clinique BERENICE incluait deux groupes de patients en parallèle. Les patients considérés comme aptes à recevoir un traitement néoadjuvant avec le trastuzumab plus une chimiothérapie à base d'anthracycline/taxane étaient répartis pour recevoir un des deux traitements suivants avant la chirurgie :
- Cohorte A - 4 cycles de doxorubicine et de cyclophosphamide (dose dense) administrés toutes les deux semaines suivis par 4 cycles de Perjeta en association au trastuzumab et au paclitaxel
- Cohorte B - 4 cycles de FEC suivis par 4 cycles de Perjeta en association au trastuzumab et au docétaxel.

Après la chirurgie, tous les patients ont reçu Perjeta et le trastuzumab par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pour atteindre 1 an de traitement.

Le critère principal d'évaluation de l'étude clinique BERENICE était la tolérance cardiaque pendant la phase néoadjuvante de l'essai. Le critère principal d'évaluation de la tolérance cardiaque, c.-à-d. l'incidence de DVG de classe III/IV selon la classification NYHA et de diminution de la FEVG, était cohérent avec les données antérieures en situation néoadjuvante (voir rubriques 4.4 et 4.8).

*Traitement adjuvant*

En situation adjuvante, sur la base des données de l'étude clinique APHINITY, les patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récidive sont définis comme ceux avec une atteinte ganglionnaire ou des récepteurs hormonaux négatifs.

**APHINITY (BO25126)**

APHINITY est une étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 4 804 patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif dont la tumeur primaire a été réséquée avant la randomisation. Les patients ont alors été randomisés pour recevoir Perjeta ou un placebo, en association à un traitement adjuvant par le trastuzumab et une chimiothérapie. Pour chaque patient, les investigateurs ont sélectionné l'une des chimiothérapies suivantes à base d'anthracycline ou sans anthracycline :

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

Le pertuzumab et le trastuzumab ont été administrés par voie intraveineuse (voir rubrique 4.2) toutes les 3 semaines à partir du Jour 1 du premier cycle à base de taxane, pour une période totale de 52 semaines (jusqu'à 18 cycles) ou jusqu'à rechute de la maladie, retrait du consentement ou survenue d'une toxicité inacceptable. Des doses standards de 5-fluorouracile, épirubicine, doxorubicine, cyclophosphamide, docétaxel, paclitaxel et carboplatine ont été administrées.
Après la fin de la chimiothérapie, les patients ont reçu une radiothérapie et/ou une hormonothérapie conformément aux recommandations cliniques locales.

Le critère d'évaluation principal de l'étude clinique était la survie sans maladie invasive (invasive disease-free survival, IDFS), définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de première apparition d'une récidive locale ou régionale ipsilatérale d'un cancer du sein invasif, d'une récidive à distance, d'un cancer du sein invasif controlatéral ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause. Les critères d'efficacité secondaires étaient l'IDFS incluant un deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du sein, la survie globale (overall survival, OS), la survie sans maladie (disease-free survival, DFS), l'intervalle sans récidive (recurrence-free interval, RFI) et l'intervalle sans récidive à distance (distant recurrence-free interval, DRFI).

Les données démographiques étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 51 ans et plus de 99 % des patients étaient des femmes. La majorité des patients présentaient une atteinte ganglionnaire (63 %) et/ou des récepteurs hormonaux positifs (64 %) et étaient Caucasiens (71 %).

Après un suivi médian de 45,4 mois, l'étude clinique APHINITY a démontré une diminution de 19 % (hazard ratio, [HR] = 0,81 ; IC 95 % [0,66 ; 1,00] ; valeur de p = 0,0446) du risque de récidive ou de décès chez les patients randomisés pour recevoir Perjeta comparé aux patients randomisés pour recevoir un placebo.

Après un suivi médian de 101,2 mois (8,4 ans), lors de la troisième analyse intermédiaire de l'OS, le nombre de décès chez les patients randomisés dans le bras Perjeta était de 168 décès [7,0 %] comparé à 202 décès [8,4 %] dans le bras placebo ; HR = 0,83 ; IC 95 % [0,68 ; 1,02].

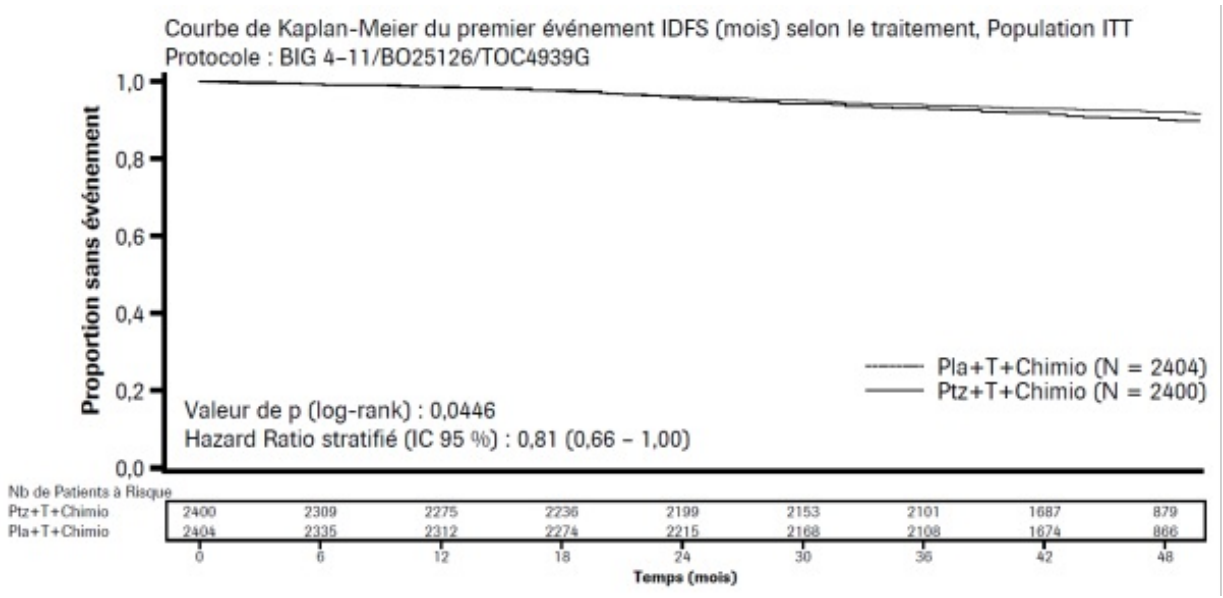
Les résultats d'efficacité de l'étude clinique APHINITY sont résumés dans le tableau 5 et dans la figure 3.

**Tableau 5 Efficacité globale : population en intention de traiter (ITT)**

| | **Perjeta + trastuzumab + Chimiothérapie N = 2 400** | **Placebo + trastuzumab + Chimiothérapie N = 2 404** |
|---|---|---|
| ***Critère d'évaluation principal*** | | |
| **Survie sans maladie invasive (IDFS)*** | | |
| Nombre (%) de patients avec événement | 171 (7,1 %) | 210 (8,7 %) |
| HR [IC 95 %] | 0,81 [0,66 ; 1,00] | |
| Valeur de p (selon le test log-rank et les analyses stratifiées[1]) | 0,0446 | |
| Taux de patients sans événement à 3 ans[2] [IC 95 %] | 94,1 [93,1 ; 95,0] | 93,2 [92,2 ; 94,3] |
| ***Critères d'évaluation secondaires [1]*** | | |
| **IDFS incluant un deuxième cancer primitif autre qu'un cancer du sein*** | | |
| Nombre (%) de patients avec événement | 189 (7,9 %) | 230 (9,6 %) |
| HR [IC 95 %] | 0,82 [0,68 ; 0,99] | |
| Valeur de p (selon le test log-rank et les analyses stratifiées[1]) | 0,0430 | |
| Taux de patients sans événement à 3 ans[2] [IC 95 %] | 93,5 [92,5 ; 94,5] | 92,5 [91,4 ; 93,6] |
| **Survie sans maladie (DFS)*** | | |
| Nombre (%) de patients avec événement | 192 (8,0 %) | 236 (9,8 %) |
| HR [IC 95 %] | 0,81 [0,67 ; 0,98] | |
| Valeur de p (selon le test log-rank et les analyses stratifiées[1]) | 0,0327 | |
| Taux de patients sans événement à 3 ans[2] [IC 95 %] | 93,4 [92,4 ; 94,4] | 92,3 [91,2 ; 93,4] |
| **Survie globale (OS)**** | | |
| Nombre (%) de patients avec événement | 205 (8,5 %) | 247 (10,3 %) |
| HR [IC 95 %] | 0,83 [0,69 ; 1,00] | |
| Valeur de p (selon le test log-rank et les analyses stratifiées[1]) | 0,0441 | |
| Taux de patients sans événement à 10 ans[2] [IC 95 %] | 91,55 [90,38 ; 92,71] | 89,79 [88,53 ; 91,06] |

**Signification des abréviations (tableau 5) :** HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance
* Analyse primaire de la survie sans maladie invasive, à la date de clôture du recueil des données le 19 décembre 2016.
** Données de l'analyse finale de la survie globale, à la date de clôture du recueil des données le 28 novembre 2024 ; limite de la valeur de p 0,0496.
1. Toutes les analyses stratifiées en fonction du statut ganglionnaire, de la version du protocole, du statut des récepteurs hormonaux centraux et du traitement adjuvant par chimiothérapie.
2. Le taux de patients sans événement à 3 ans et à 10 ans est calculé à partir des estimations de Kaplan-Meier.

**Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie invasive**




IDFS = survie sans maladie invasive ; IC = intervalle de confiance ; Pla = placebo ; Ptz = pertuzumab (Perjeta) ; T = trastuzumab.

L'IDFS estimée à 4 ans était de 92,3 % dans le groupe traité par Perjeta versus 90,6 % dans le groupe sous placebo. Au moment de l'estimation, le suivi median était de 45,4 mois.

Résultats de l'analyse de sous-groupes

Au moment de l'analyse primaire, les bénéfices de Perjeta étaient plus manifestes dans les sous-groupes de patients avec un risque élevé de récidive : patients avec une atteinte ganglionnaire ou des récepteurs hormonaux négatifs (voir tableau 6).

**Tableau 6 Résultats d'efficacité dans les sous-groupes selon le statut ganglionnaire et le statut des récepteurs hormonaux[1]**

| Population | Nombre d'événements IDFS/Total N (%) | | HR non stratifié (IC 95 %) |
|---|---|---|---|
| | Perjeta + trastuzumab + chimiothérapie | Placebo + trastuzumab + chimiothérapie | |
| **Statut ganglionnaire** | | | |
| Positif | 139/1 503 (9,2 %) | 181/1 502 (12,1 %) | 0,77 (0,62 ; 0,96) |
| Négatif | 32/897 (3,6 %) | 29/902 (3,2 %) | 1,13 (0,68 ; 1,86) |
| **Statut des récepteurs hormonaux** | | | |
| Négatif | 71/864 (8,2 %) | 91/858 (10,6 %) | 0,76 (0,56 ; 1,04) |
| Positif | 100/1 536 (6,5 %) | 119/1 546 (7,7 %) | 0,86 (0,66 ; 1,13) |

[1] Analyses des sous-groupes prédéfinis sans ajustement pour des comparaisons multiples. Par conséquent, ces résultats sont considérés comme descriptifs.

Les taux d'IDFS estimés dans le sous-groupe de patients avec une atteinte ganglionnaire étaient respectivement de 92,0 % vs 90,2 % à 3 ans et de 89,9 % vs 86,7 % à 4 ans, chez les patients traités par Perjeta versus ceux sous placebo. Dans le sous-groupe de patients sans atteinte ganglionnaire, les taux d'IDFS estimés étaient respectivement de 97,5 % vs 98,4 % à 3 ans et de 96,2 % vs 96,7 % à 4 ans, chez les patients traités par Perjeta versus ceux sous placebo. Dans le sous-groupe de patients avec des récepteurs hormonaux négatifs, les taux d'IDFS estimés étaient respectivement de 92,8 % vs 91,2 % à 3 ans et de 91,0 % vs 88,7 % à 4 ans, chez les patients traités par Perjeta versus ceux sous placebo. Dans le sous-groupe de patients avec des récepteurs hormonaux positifs, les taux d'IDFS estimés étaient respectivement de 94,8 % vs 94,4 % à 3 ans et de 93,0 % vs 91,6 % à 4 ans, chez les patients traités par Perjeta versus ceux sous placebo.

Questionnaires d'auto-évaluation par les patients (Patient Reported Outcomes, PRO)

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'évaluation de l'état de santé général, de l'activité physique et des symptômes du traitement

rapportés par les patients à l'aide des questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-BR23. Dans les analyses des résultats rapportés par les patients, une différence de 10 points était considérée comme significative sur le plan clinique.

L'activité physique, l'état de santé général et les scores d'intensité de diarrhées des patients ont présenté des variations significatives au plan clinique lors de la chimiothérapie dans les deux bras de traitement. Au cours de cette période, la diminution moyenne de l'activité physique par rapport à l'état initial était de -10,7 (IC 95 % [-11,4 ; -10,0]) dans le bras Perjeta et de -10,6 (IC 95 % [-11,4 ; -9,9]) dans le bras placebo, tandis que la diminution moyenne de l'état de santé général par rapport à l'état initial était de -11,2 (IC 95 % [-12,2 ; -10,2]) dans le bras Perjeta et de -10,2 (IC 95 % [-11,1 ; -9,2]) dans le bras placebo. Les symptômes de diarrhées ont augmenté de +22,3 (IC 95 % [21,0 ; 23,6]) dans le bras Perjeta versus +9,2 (IC 95 % [8,2 ; 10,2]) dans le bras placebo.

Par la suite, lors de la phase de thérapie ciblée, les scores évaluant l'activité physique et l'état de santé général des patients sont revenus à leurs valeurs initiales dans les deux bras de traitement. Après la période de traitement ciblant HER2, les symptômes de diarrhées sont revenus à leurs valeurs initiales dans le bras Perjeta. L'ajout de Perjeta au trastuzumab en association à une chimiothérapie n'a pas affecté l'activité physique générale des patients pendant toute la durée de l'étude.

Immunogénicité

Les patients de l'étude clinique pivotale CLEOPATRA ont été testés à différents temps afin de rechercher des anticorps anti-médicament dirigés contre Perjeta. 3,3 % (13/389 patients) des patients traités avec Perjeta et 6,7 % (25/372 patients) des patients sous placebo étaient positifs pour les anticorps anti-médicament. Dans l'étude clinique BERENICE, 4,1 % (16/392) des patients traités par Perjeta étaient positifs pour les anticorps anti-médicament. Aucun de ces patients n'a présenté de réaction anaphylactique/d'hypersensibilité qui ait été clairement reliée aux anticorps anti-médicament.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Perjeta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée sur les données issues de 481 patients inclus dans différentes études cliniques (phase I, II et III) avec différents types de tumeurs malignes avancées et qui avaient reçu Perjeta en monothérapie ou en association, à des doses de pertuzumab allant de 2 à 25 mg/kg, administrées toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes.

Absorption

Perjeta est administré en perfusion intraveineuse.

Distribution

Sur la base de l'ensemble des études cliniques, les volumes de distribution du compartiment central (Vc) et du compartiment périphérique (Vp) chez un patient standard étaient de 3,11 litres et de 2,46 litres respectivement.

Biotransformation

Le métabolisme du pertuzumab n'a pas été directement étudié. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Elimination

La clairance médiane (CL) du pertuzumab était de 0,235 litres/jour et la demi-vie médiane était de 18 jours.

Linéarité/non-linéarité

Le pertuzumab a montré une pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose recommandé.

Patients âgés

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence significative de la pharmacocinétique du pertuzumab n'a été observée entre les patients âgés de moins de 65 ans (n = 306) et ceux âgés de 65 ans et plus (n = 175).

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique de l'insuffisance rénale n'a été menée avec Perjeta. Sur la base des résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au pertuzumab chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLcr] de 60 à 90 mL/min, N = 200) et une insuffisance rénale modérée (CLcr de 30 à 60 mL/min, N = 71) était similaire à celle des patients avec une fonction rénale normale (CLcr supérieure à 90 mL/min, N = 200). Aucune relation entre la CLcr et l'exposition au pertuzumab n'a été observée dans l'intervalle de CLcr (27 à 244 mL/min).

Autres populations particulières

L'analyse pharmacocinétique de population a suggéré l'absence de différences pharmacocinétiques basées sur l'âge, le genre et l'ethnie (Japonais versus non-Japonais). L'albumine à l'état initial et la masse maigre ont été les covariables influençant la CL le plus significativement. La CL a diminué chez les patients avec les concentrations en albumine à l'état initial les plus élevées et a augmenté chez les patients avec la proportion de masse maigre la plus importante. Cependant, les analyses de sensibilité réalisées à la dose et selon le rythme d'administration de Perjeta recommandés ont montré qu'aux valeurs extrêmes de ces deux covariables, il n'y avait pas d'impact significatif sur la capacité à atteindre les concentrations cibles à l'état d'équilibre identifiées dans les modèles précliniques de xénogreffe de tumeur. En conséquence, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du pertuzumab en fonction de ces covariables.

Les résultats pharmacocinétiques du pertuzumab dans les études cliniques NEOSPHERE et APHINITY étaient cohérents avec les prévisions issues du modèle pharmacocinétique de population précédent. Aucune différence concernant les paramètres pharmacocinétiques du pertuzumab n'a été observée chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce comparé aux patients atteints d'un cancer du sein métastatique.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude spécifique de fécondité chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer l'effet du pertuzumab. Aucune conclusion définitive concernant les effets délétères sur les organes reproducteurs mâles ne peut être tirée de l'étude de toxicité à dose répétée chez le singe cynomolgus.

Des études de toxicologie sur la reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus gravides (du 19ième au 50ième jour de gestation) à des doses initiales de 30 à 150 mg/kg, suivies par des doses bi-hebdomadaires de 10 à 100 mg/kg. Ces niveaux de dose ont conduit à des expositions cliniquement significatives de 2,5 à 20 fois plus élevées que la dose humaine recommandée, sur la base de la $C_{max}$. L'administration intraveineuse du pertuzumab à partir du 19ième jour de gestation jusqu'au 50ième jour de gestation (période d'organogénèse) était embryotoxique, avec une augmentation dose-dépendante des morts embryofœtales entre le 25ième et le 70ième jour de gestation. Les incidences des pertes embryo-fœtales étaient de 33, 50 et 85 % chez les singes femelles gravides traitées avec des doses de pertuzumab bi-hebdomadaires de 10, 30 et 100 mg/kg respectivement (2,5 à 20 fois plus élevées que la dose humaine recommandée, sur la base de la $C_{max}$). Lors de la césarienne au 100ième jour de gestation, un oligohydramnios, une diminution de la masse des reins et des poumons et la mise en évidence microscopique d'une hypoplasie rénale coïncidant avec un développement rénal retardé ont été identifiés dans tous les groupes de dose de pertuzumab. De plus, en accord avec les limitations du développement fœtal, secondaires à l'oligohydramnios, une hypoplasie pulmonaire (1 sur 6 dans le groupe à 30 mg/kg et 1 sur 2 dans le groupe à 100 mg/kg), une communication interventriculaire (1 sur 6 dans le groupe à 30 mg/kg), une paroi ventriculaire mince (1 sur 2 dans le groupe à 100 mg/kg) et des anomalies mineures du squelette (externe - 3 sur 6 dans le groupe à 30 mg/kg) ont été également observées. Une exposition au pertuzumab a été rapportée dans la progéniture issue de tous les groupes traités, à des concentrations de 29 % à 40 % des concentrations plasmatiques maternelles au 100ième jour de gestation.

Chez le singe cynomolgus, l'administration intraveineuse hebdomadaire de pertuzumab à des doses jusqu'à 150 mg/kg/dose a été généralement bien tolérée. A des doses de 15 mg/kg et plus, on a constaté des diarrhées intermittentes modérées associées au traitement. Dans un sous-groupe de singes, l'administration répétée (7 à 26 doses hebdomadaires) a entraîné des épisodes de diarrhée sécrétoire sévère. La diarrhée a été traitée (à l'exception de l'euthanasie d'un animal à 50 mg/kg/dose) avec des traitements symptomatiques incluant une réhydratation par voie intraveineuse.

# 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

## 6.1 Liste des excipients

Histidine
Acide acétique glacial
Saccharose
Polysorbate 20 (E432)
Eau pour préparations injectables

## 6.2 Incompatibilités

Les solutions de glucose (5 %) ne doivent pas être utilisées pour diluer Perjeta car ce dernier est chimiquement et physiquement instable dans ces solutions.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## 6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

2 ans

Solution diluée

La stabilité physique et chimique du médicament après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 30 °C et pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.
Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les conditions et les durées de conservation après dilution et jusqu'à l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (élastomère butyle), contenant 14 mL de solution.

Boîte de 1 flacon.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Perjeta ne contient aucun conservateur antimicrobien. En conséquence, toutes les précautions doivent être prises pour assurer la stérilité de la solution pour perfusion préparée et la préparation doit être réalisée par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées (voir rubrique 6.3).

Perjeta est à usage unique uniquement.

Le flacon ne doit pas être agité. 14 mL de la solution à diluer de Perjeta doivent être prélevés du flacon en utilisant une seringue et une aiguille stériles et dilués dans une poche pour perfusion en PVC ou en polyoléfine sans PVC contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium soit à 9 mg/mL (0,9 %) ou à 4,5 mg/mL (0,45 %) pour perfusion. Après dilution, un mL de solution contient environ 3,02 mg de pertuzumab (840 mg/278 mL) pour la dose initiale qui nécessite deux flacons et environ 1,59 mg de pertuzumab (420 mg/264 mL) pour la dose d'entretien qui nécessite un flacon. La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse.

Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Perjeta est compatible avec les poches en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC, dont les poches en polyéthylène.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/813/001

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 4 mars 2013
Date de dernier renouvellement : 8 décembre 2017

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12 mars 2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.