

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Phesgo 600 mg/600 mg solution injectable
Phesgo 1 200 mg/600 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phesgo 600 mg/600 mg solution injectable

Un flacon de 10 mL de solution contient 600 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab.
Chaque mL de solution contient 60 mg de pertuzumab et 60 mg de trastuzumab.

Phesgo 1 200 mg/600 mg solution injectable

Un flacon de 15 mL de solution contient 1 200 mg de pertuzumab et 600 mg de trastuzumab.
Chaque mL de solution contient 80 mg de pertuzumab et 40 mg de trastuzumab.

Le pertuzumab et le trastuzumab sont des anticorps monoclonaux humanisés de classe immunoglobulines (Ig)G1 produits par une culture de cellules de mammifère (ovaire de hamster chinois), par la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement brunâtre, de pH 5,2-5,8, d'osmolalité de 270-370 et 275-375 mOsmol/kg pour respectivement les solutions 1 200 mg/600 mg et 600 mg/600 mg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du sein précoce

Phesgo est indiqué en association à une chimiothérapie, dans :

- le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence (voir rubrique 5.1)
- le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence (voir rubrique 5.1)

Cancer du sein métastatique

Phesgo est indiqué en association au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable 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 Phesgo ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux. Phesgo 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 (voir rubrique 4.4).

Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Phesgo.

Les patients recevant actuellement du pertuzumab intraveineux et du trastuzumab peuvent changer pour Phesgo.

Le passage du traitement par pertuzumab intraveineux et trastuzumab à Phesgo (ou vice versa) a été évalué dans l'étude MO40628 (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie

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

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

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

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

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

^a Les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'injection et les réactions d'hypersensibilité.

^b La période d'observation doit débuter après l'administration de Phesgo et s'achever avant toute administration ultérieure d'une chimiothérapie.

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

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

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

Cancer du sein métastatique

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

Cancer du sein précoce

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

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

Oubli ou retard de dose

Si le délai entre deux injections consécutives est :

- inférieur à 6 semaines, la dose d'entretien de Phesgo 600 mg/600 mg doit être administrée dès que possible. Par la suite, continuer avec le calendrier d'administration toutes les 3 semaines.
- supérieur ou égal à 6 semaines, une dose de charge de Phesgo 1 200 mg/600 mg doit être à nouveau administrée, suivie par une dose d'entretien de Phesgo 600 mg/600 mg toutes les 3 semaines.

Modification de dose

Des diminutions de dose ne sont pas recommandées pour Phesgo. L'interruption du traitement par Phesgo peut être nécessaire à la discrétion du médecin.

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 résumé des caractéristiques du produit (RCP) correspondant.

Passage de l'administration de pertuzumab intraveineux et de trastuzumab à Phesgo

- Chez les patients ayant reçu du pertuzumab intraveineux et du trastuzumab dans les 6 dernières semaines, Phesgo doit être administré en dose d'entretien de 600 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab et toutes les 3 semaines pour les administrations ultérieures.
- Chez les patients ayant reçu du pertuzumab intraveineux et du trastuzumab depuis 6 semaines ou plus, Phesgo doit être administré sous la forme d'une dose de charge de 1 200 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab, suivie d'une dose d'entretien de 600 mg de pertuzumab / 600 mg de trastuzumab toutes les 3 semaines pour les administrations ultérieures.

Dysfonction ventriculaire gauche

L'administration de Phesgo 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

Phesgo 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) $\geq 50\%$. L'administration de Phesgo 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 points de pourcentage par rapport aux valeurs initiales.

Phesgo peut être réintroduit si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur $> 45\%$ ou de 40 % - 45 % associée à une différence < 10 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 $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ après l'administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant).

L'administration de Phesgo 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 points de pourcentage par rapport aux valeurs initiales.

Phesgo peut être réintroduit si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur $\geq 50\%$ ou une différence < 10 points de pourcentage par rapport aux valeurs initiales.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune différence globale en termes d'efficacité de Phesgo n'a été observée chez les patients âgés de ≥ 65 ans et ceux âgés de < 65 ans. Aucune adaptation de posologie de Phesgo n'est requise chez les patients âgés de ≥ 65 ans. Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de > 75 ans.

Veuillez consulter la rubrique 4.8 pour l'évaluation de la sécurité chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de posologie de Phesgo 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 (PK) disponibles étant limitées (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité de Phesgo n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique ne semblent pas nécessiter d'ajustement de dose de Phesgo. Aucun ajustement spécifique de dose n'est recommandé (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Phesgo 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 Phesgo dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

Mode d'administration

Phesgo doit être administré uniquement par injection sous-cutanée. Phesgo n'est pas destiné à l'administration intraveineuse.

Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite uniquement. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site sur une peau saine et jamais à des endroits où la peau est rouge, ecchymosée, sensible ou dure. La dose ne doit pas être répartie en deux seringues ou entre deux sites d'administration. Pendant le traitement par Phesgo, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés sur des sites d'administration différents.

La dose de charge et la dose d'entretien doivent être administrées pendant respectivement 8 minutes et 5 minutes.

Une période d'observation de 30 minutes après la fin de l'administration de la dose de charge de Phesgo et de 15 minutes après la fin de l'administration de la dose d'entretien est recommandée pour surveiller les réactions liées à l'injection (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Réactions liées à l'injection

La vitesse d'injection doit être diminuée ou l'administration doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à l'injection (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un traitement comprenant de l'oxygène, des bêta-agonistes, des antihistaminiques, des solutés par voie intraveineuse directe et des antipyrétiques peut également contribuer à réduire les symptômes systémiques.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

L'injection 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 rubriques 4.4 et 4.8).

Pour les instructions concernant l'utilisation et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives 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 le pertuzumab et le trastuzumab. L'incidence de dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique [insuffisance cardiaque congestive] était plus élevée chez les patients traités par le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie comparée au trastuzumab et à une chimiothérapie. 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). Les patients ayant précédemment reçu des anthracyclines ou une radiothérapie du thorax peuvent présenter un risque plus important de diminution de la FEVG d'après les études conduites avec le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie.

Les patients ayant des antécédents de maladies cardiaques ou de pathologies graves, des antécédents de dysrythmies ventriculaires ou des facteurs de risque de dysrythmies ventriculaires ont été exclus de l'essai pivot (néo) adjuvant FEDERICA avec Phesgo, dans le cancer du sein précoce.

Phesgo n'a pas été étudié chez les patients avec : une valeur initiale de FEVG < 55 % (cancer du sein précoce) ou < 50 % (cancer du sein métastatique) ; un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ; 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/m² de doxorubicine ou équivalent. De plus, le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie n'a pas été étudié chez les patients avec une diminution de la FEVG < 50 % au cours du traitement adjuvant antérieur par le trastuzumab.

La FEVG doit être évaluée avant l'initiation du traitement avec Phesgo et à intervalles réguliers durant le traitement (par exemple, une fois au cours du 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 Phesgo 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 Phesgo avec une anthracycline. Sur la base des mécanismes d'actions pharmacologiques des traitements ciblant HER2 et des anthracyclines, le risque de toxicité cardiaque pourrait être augmenté avec l'utilisation concomitante de Phesgo et des anthracyclines, comparé à l'utilisation séquentielle.

Dans l'étude FEDERICA, l'utilisation séquentielle de Phesgo (en association à un taxane) a été évaluée après administration de doxorubicine, définie selon deux schémas de traitements à base d'anthracyclines. Dans les études cliniques APHINITY et BERENICE, l'utilisation séquentielle de pertuzumab intraveineux (en association au trastuzumab et à un taxane) a été évaluée après administration d'épirubicine ou de doxorubicine, définie selon différents schémas de traitements à base d'anthracyclines. Les données de tolérance disponibles sur l'utilisation concomitante de pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une anthracycline sont limitées. Dans l'étude clinique TRYPHAENA, le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab a été administré de façon concomitante avec l'épirubicine, 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/m²). Dans cette étude, la tolérance cardiaque était similaire à celle observée chez les patients ayant reçu le même traitement, mais avec pertuzumab administré de façon séquentielle (après la chimiothérapie FEC).

Réactions liées à l'injection/la perfusion

Phesgo a été associé à des réactions liées à l'injection (voir rubrique 4.8). Les réactions liées à l'injection ont été définies comme toute réaction systémique avec des symptômes tels que fièvre, frissons et céphalées, probablement due à un relargage de cytokines se produisant dans les 24 heures suivant l'administration de Phesgo. Le patient doit être étroitement surveillé pendant l'administration de la dose de charge de Phesgo et durant 30 minutes suivant la fin de celle-ci, ainsi que pendant l'administration de la dose d'entretien de Phesgo et durant 15 minutes suivant la fin de celle-ci. Si une réaction liée à l'injection significative survient, la vitesse d'injection doit être diminuée ou l'injection doit être interrompue et des traitements 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 l'injection 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). Bien qu'aucune issue fatale résultant de réactions liées à l'injection n'ait été observée avec Phesgo, la

prudence est nécessaire, car des réactions liées à la perfusion avec une issue fatale ont été associées à l'administration de pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab intraveineux et à une chimiothérapie.

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 événements avec une issue fatale, ont été observées avec le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie (voir rubrique 4.8). La majorité des réactions anaphylactiques sont survenues au cours des 6 à 8 premiers cycles de traitement lorsque le pertuzumab et le trastuzumab étaient associés à une chimiothérapie. Des médicaments pour traiter ces réactions ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Le traitement par Phesgo 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). Phesgo est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité connue au pertuzumab, au trastuzumab ou à l'un de ses excipients (voir rubrique 4.3).

Neutropénie fébrile

Les patients traités avec Phesgo en association à un taxane présentent un risque plus important de neutropénie fébrile.

Les patients traités avec le pertuzumab intraveineux, en association avec 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 le pertuzumab et chez ceux sous placebo. L'incidence plus élevée de neutropénie fébrile chez les patients traités avec le pertuzumab 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 événement de neutropénie fébrile n'a été rapporté après l'arrêt du docétaxel.

Diarrhée

Phesgo peut provoquer une diarrhée sévère. La diarrhée est plus fréquente durant l'administration concomitante d'un 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 et une réhydratation hydro-électrolytique doivent être envisagées, en particulier chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée. L'interruption du traitement avec Phesgo doit être envisagée en l'absence d'amélioration de l'état du patient. Lorsque la diarrhée est contrôlée, le traitement par Phesgo peut être réintroduit.

Evènements pulmonaires

Des évènements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation du trastuzumab après sa commercialisation. Ces évènements ont été parfois fatals. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques des pneumopathies interstitielles comprennent un traitement antérieur ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Ces évènements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Les patients ayant une dyspnée de repos en lien avec des complications liées à l'avancée de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru d'évènements pulmonaires. En conséquence, ces

patients ne doivent pas être traités par Phesgo. La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes.

Excipients

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

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

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Pertuzumab

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 pivot 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.

Trastuzumab

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le trastuzumab et les médicaments associés au cours des études cliniques.

Effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux

Les données pharmacocinétiques des études BO15935 et M77004 chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif suggéraient que l'exposition au paclitaxel et à la doxorubicine (ainsi qu'à leurs principaux métabolites, le 6- α hydroxylpaclitaxel ou POH et le doxorubicinol ou DOL) n'était pas modifiée en présence de trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg ou 4 mg/kg en intraveineux suivie par 6 mg/kg toutes les trois semaines ou 2 mg/kg toutes les semaines en intraveineux, respectivement). Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone ou D7D). L'activité biologique du D7D et l'impact clinique d'une élévation de ce dernier n'étaient pas connus.

Les données de l'étude JP16003, une étude à un seul bras de trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg en intraveineux et 2 mg/kg en intraveineux toutes les semaines) et de docétaxel (60 mg/m² en intraveineux) chez des femmes Japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, suggéraient que l'administration concomitante du trastuzumab n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de docétaxel. L'étude JP19959 était une sous-étude de l'étude BO18255 (ToGA) réalisée chez des patients et des patientes Japonais atteints d'un cancer gastrique avancé afin d'étudier la pharmacocinétique de la capécitabine et du cisplatine en association ou non au trastuzumab. Les résultats de cette sous-étude suggéraient que l'exposition aux métabolites biologiquement actifs de la capécitabine (par exemple, le 5-FU) n'avait pas été modifiée par l'utilisation concomitante du cisplatine ou par celle du cisplatine associé au trastuzumab. Cependant, lorsque la capécitabine était associée au trastuzumab, des concentrations plus élevées de capécitabine et une demi-vie allongée ont été observées. Les données suggéraient également que la

pharmacocinétique du cisplatine n'avait pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la capécitabine associée au trastuzumab.

Les données pharmacocinétiques issues de l'étude H4613g/GO01305 chez les patients atteints d'un cancer HER2 positif métastatique ou localement avancé et inopérable suggéraient que le trastuzumab n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du carboplatine.

Effet d'agents anticancéreux sur la pharmacocinétique du trastuzumab

En comparant les concentrations sériques simulées du trastuzumab après une administration en monothérapie de trastuzumab (dose de charge de 4 mg/kg puis 2 mg/kg toutes les semaines en intraveineux) avec les concentrations sériques observées chez des femmes Japonaises atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif (étude JP16003), aucun effet pharmacocinétique de l'administration concomitante du docétaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab n'a été mis en évidence. Une comparaison des résultats pharmacocinétiques de deux études de phase II (BO15935 et M77004) et d'une étude de phase III (H0648g) dans lesquelles les patients étaient traités de façon concomitante avec le trastuzumab et du paclitaxel avec deux études de phase II dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (W016229 et MO16982), chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif, montre que les concentrations sériques résiduelles individuelles et moyennes de trastuzumab variaient au sein de chaque étude et entre les différentes études, mais qu'il n'y avait pas d'impact clair de l'administration concomitante du paclitaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

La comparaison des données de pharmacocinétique du trastuzumab issues de l'étude M77004 dans laquelle des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif étaient traitées avec le trastuzumab en association au paclitaxel et à la doxorubicine, aux données de pharmacocinétique du trastuzumab issues d'études dans lesquelles le trastuzumab était administré en monothérapie (H0649g) ou en association à une anthracycline plus cyclophosphamide ou paclitaxel (étude H0648g), suggéraient que la doxorubicine et le paclitaxel n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

Les données de pharmacocinétique issues de l'étude H4613g/GO01305 suggéraient que le carboplatine n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

L'administration concomitante de l'anastrozole ne semble pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Phesgo et pendant 7 mois après la dernière dose.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du pertuzumab sur la reproduction. Il y a peu de données sur l'utilisation du pertuzumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité du trastuzumab sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En revanche, depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale fœtale associés à un oligohydramnios, dont certains ont entraîné une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus, ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant le trastuzumab.

Sur la base des études effectuées chez l'animal mentionnées ci-dessus et des données obtenues depuis la commercialisation, Phesgo doit donc être évité pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus. En cas de grossesse durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. Si une femme enceinte est traitée par Phesgo, ou si la patiente se retrouve enceinte pendant le traitement par Phesgo ou dans les 7 mois suivant la dernière administration de Phesgo, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est recommandée.

Allaitement

Étant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG passent dans le lait maternel et que le risque potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nourrisson n'est pas connu, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Phesgo et pendant au moins 7 mois après la dernière dose.

Fertilité

Pertuzumab

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 ayant duré jusqu'à 6 mois chez le singe *Cynomolgus*, aucun effet délétère n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles ou femelles (voir rubrique 5.3).

Trastuzumab

Les études menées chez le singe *Cynomolgus* et évaluant les effets du trastuzumab sur la reproduction n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité chez les femelles (voir rubrique 5.3).

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

Phesgo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients présentant des réactions liées à l'injection ou des étourdissements (voir rubrique 4.4) 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

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) rapportés chez les patients traités par Phesgo ou avec le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie étaient : alopecie, diarrhée, nausée, anémie, asthénie, et arthralgie.

Les événements indésirables graves les plus fréquents ($\geq 1\%$) rapportés chez les patients traités par Phesgo ou avec le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab étaient : neutropénie fébrile, insuffisance cardiaque, fièvre, neutropénie, septicémie neutropénique, diminution du nombre de neutrophiles et pneumonie.

Le profil de sécurité de Phesgo était globalement cohérent avec le profil de sécurité connu du pertuzumab intraveineux en association avec le trastuzumab, avec un événement indésirable supplémentaire, la survenue d'une réaction au site d'injection (14,9% vs 0,4%).

Tableau des effets indésirables

La sécurité du pertuzumab en association avec le trastuzumab a été évaluée chez 3 834 patients atteints d'un cancer du sein HER2 positif dans les études pivots CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY et FEDERICA. Les résultats sont généralement cohérents entre les différentes études, bien que l'incidence et les effets indésirables les plus fréquents aient varié selon que l'administration de pertuzumab associé au trastuzumab se soit faite avec ou sans l'administration concomitante d'agents antineoplasiques.

Sont présentés dans le tableau 2 les effets indésirables qui ont été rapportés avec l'utilisation du pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie lors des études cliniques pivots mentionnées ci-dessous (n = 3 834) et depuis la commercialisation.

- CLEOPATRA, dans laquelle le pertuzumab a été administré en association au trastuzumab et au docétaxel à des patients atteints d'un cancer du sein métastatique (n = 453)
- NEOSPHERE (n = 309) et TRYPHAENA (n = 218), dans lesquelles le pertuzumab 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, dans laquelle le pertuzumab 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)
- FEDERICA, dans laquelle Phesgo (n = 243) ou le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab (n = 247) ont été administrés en association à une chimiothérapie chez les patients atteints de cancer du sein précoce

Le pertuzumab ayant été utilisé en association au trastuzumab et à une chimiothérapie, il est difficile d'évaluer avec certitude le lien de causalité entre un effet indésirable et un médicament particulier.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (MedDRA) et par catégorie de fréquence :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- 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, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Résumé des effets indésirables rapportés chez les patients traités avec le pertuzumab et le trastuzumab dans les essais cliniques pivots[^] et depuis la commercialisation[†]

Classe de systèmes d'organes	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>
Infections et infestations	Rhinopharyngite	Paronychie Infection des voies respiratoires hautes		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile* Neutropénie Leucopénie Anémie			
Affections du système immunitaire	Réaction à la perfusion ^{°°} , *	Hypersensibilité [°] , * 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 Céphalées Dysgueusie Neuropathie sensitive périphérique Étourdissements Paresthésie			
Affections oculaires	Augmentation de la sécrétion lacrymale			
Affections cardiaques		Dysfonction ventriculaire gauche**	Insuffisance cardiaque congestive**	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux Épistaxis Dyspnée		Pneumopathie interstitielle Épanchement pleural	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Stomatite Nausées Constipation Dyspepsie Douleur abdominale			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Éruption cutanée Affection unguéale Prurit Sécheresse cutanée			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Arthralgie Extrémités douloureuses			

Classe de systèmes d'organes	<u>Très fréquent</u>	<u>Fréquent</u>	<u>Peu fréquent</u>	<u>Rare</u>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses Œdème périphérique Fièvre Fatigue Asthénie Réaction au site d'injection ^{ooo}	Frissons Douleur 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 pertuzumab était de 24), de la période de traitement néoadjuvant dans les études cliniques NEOSPHERE (le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 4, dans tous les bras de traitement) et TRYPHAENA (le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 3 - 6 dans les bras de traitement), de la période de traitement dans l'étude clinique APHINITY (le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 18) et de la période de traitement dans l'étude clinique FEDERICA (le nombre médian de cycles de Phesgo était de 7).

* Des effets indésirables avec une issue fatale ont été rapportés.

** Pour la période totale de traitement pour les 5 études cliniques (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY, FEDERICA). L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive reflète les termes privilégiés MedDRA rapportés dans les études individuelles.

^o La réaction anaphylactique/d'hypersensibilité est basée sur un groupe de termes.

^{oo} La réaction à la perfusion inclut différents termes dans un intervalle de temps, définis comme tout événement systémique rapporté comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction à la perfusion aiguë ou un syndrome de relargage des cytokines survenant durant une perfusion ou dans les 24 h qui suivent.

^{ooo} Observés avec Phesgo uniquement (liés à l'administration sous-cutanée).

† Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation.

Description d'effets indésirables spécifiques

Dysfonction ventriculaire gauche

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, l'incidence d'une insuffisance cardiaque symptomatique (classe III ou IV selon la classification NYHA) associée à une diminution de la FEVG d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la valeur de référence et jusqu'à < 50 % était de 1,2 % pour les patients traités par Phesgo versus 0,8 % pour les patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab. Parmi les patients qui ont présenté une insuffisance cardiaque symptomatique, aucun des patients traités par Phesgo n'était rétabli à la date de clôture du recueil des données et un patient a arrêté Phesgo en raison de l'apparition d'une insuffisance cardiaque symptomatique. Des diminutions asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (classe II selon la classification NYHA) de la FEVG d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la valeur de référence et jusqu'à < 50 % (confirmées par des mesures secondaires de la FEVG) ont été rapportées chez 0,8 % des patients traités par Phesgo et 4 % des patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab. Parmi ces patients, aucun des patients traités par Phesgo n'était rétabli à la date de clôture du recueil des données et deux patients ont arrêté Phesgo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA, l'incidence de dysfonction ventriculaire gauche au cours du traitement à l'étude a été plus élevée dans le groupe sous placebo que dans le groupe traité par le pertuzumab (respectivement 8,6 % et 6,6 %). L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique a également été plus faible dans le groupe traité avec le pertuzumab (1,8 % dans le groupe sous placebo versus 1,5 % dans le groupe traité par le pertuzumab) (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique NEOSPHERE en situation néoadjuvante, au cours de laquelle les patients ont reçu 4 cycles de pertuzumab en traitement néoadjuvant, l'incidence de dysfonction ventriculaire gauche (sur la période totale de traitement) a été plus élevée dans le groupe traité avec le pertuzumab, 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 dysfonction ventriculaire gauche symptomatique dans le groupe traité avec le pertuzumab et le trastuzumab.

Dans l'étude clinique TRYPHAENA en situation néoadjuvante, l'incidence de dysfonction ventriculaire gauche (sur la période totale de traitement) a été : de 8,3 % dans le groupe traité avec le pertuzumab plus trastuzumab et FEC (5-fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide) suivis par le pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel ; de 9,3 % dans le groupe traité avec le pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel après FEC ; et de 6,6 % dans le groupe traité avec le pertuzumab en association à TCH (docétaxel, carboplatine et trastuzumab). L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique (insuffisance cardiaque congestive) a été : de 1,3 % dans le groupe traité par le pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel après FEC (cela exclut un patient ayant présenté une dysfonction ventriculaire gauche symptomatique au cours du traitement FEC avant de recevoir le pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel) ; et également de 1,3 % dans le groupe traité avec le pertuzumab en association à TCH. Aucun patient du groupe traité par le pertuzumab plus trastuzumab et FEC suivis du pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel n'a présenté de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique.

Durant la phase néoadjuvante de l'étude clinique BERENICE, l'incidence de dysfonction ventriculaire gauche 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) suivis par le pertuzumab plus trastuzumab et paclitaxel ; et aucun des patients (0 %) n'a présenté de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique dans le groupe traité par FEC suivi par le pertuzumab en association au trastuzumab et au docétaxel. L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (diminution de la fraction d'éjection selon la classification NCI-CTCAE v.4) était : de 7 % dans le groupe traité avec la chimiothérapie dose dense AC suivie par le pertuzumab plus trastuzumab et paclitaxel ; et de 3,5 % dans le groupe traité par FEC suivi par le pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel.

Dans l'étude clinique APHINITY, l'incidence d'une insuffisance cardiaque symptomatique (classe III ou IV selon la classification NYHA) associée à une diminution de la FEVG d'au moins 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale et jusqu'à < 50 % était < 1 % (0,6 % pour les patients traités avec le pertuzumab versus 0,3 % pour les patients sous placebo). Parmi les patients qui ont présenté une insuffisance cardiaque symptomatique, 46,7 % de ceux traités avec le pertuzumab et 57,1 % 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 de pourcentage par rapport à la valeur initiale et jusqu'à < 50 % ont été rapportées chez 2,7 % des patients traités par le pertuzumab et chez 2,8 % des patients sous placebo, parmi lesquels 79,7 % des patients traités par le pertuzumab et 80,6 % des patients sous placebo se sont rétablis à la date de clôture du recueil des données.

Réactions liées à l'injection/la perfusion

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, une réaction liée à l'injection/la perfusion a été définie comme toute réaction systémique rapportée dans les 24 heures suivant l'administration du Phesgo ou du pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des réactions liées à l'injection ont été rapportées chez 0,8 % des patients traités par Phesgo et des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 10,7 % des patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab. La plupart des réactions systémiques liées à l'injection / perfusion observées avec Phesgo ou le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab étaient des frissons, de la fièvre ou des vomissements.

Les réactions au site d'injection ont été définies comme toute réaction locale rapportée dans les 24 heures suivant l'administration de Phesgo. Des réactions au site d'injection ont été rapportées chez 14,9 % des patients traités par Phesgo et elles étaient toutes de grade 1 ou 2. La plupart des réactions locales au site d'injection observées avec Phesgo étaient soit des douleurs, soit un érythème au niveau du site d'injection.

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Une réaction liée à l'administration a été définie dans les études cliniques pivots comme tout événement rapporté comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction 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 pivot CLEOPATRA, la dose initiale de pertuzumab a été administrée le jour précédant l'administration du trastuzumab et du docétaxel afin de permettre l'examen des réactions associées au pertuzumab. Le premier jour au cours duquel seul le pertuzumab 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 le pertuzumab, avec une majorité de réactions légères ou modérées. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0$ %) dans le groupe traité par le pertuzumab étaient une fièvre, des frissons, une fatigue, des céphalées, 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 ($\geq 1,0$ %) dans le groupe traité par le pertuzumab étaient une fatigue, une hypersensibilité médicamenteuse, une dysgueusie, une hypersensibilité, une myalgie et des vomissements (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques en situation néoadjuvante et adjuvante, le pertuzumab a été administré le même jour que les autres traitements de l'étude. Les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 18,6 % - 25,0 % des patients lors du premier jour d'administration du pertuzumab (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, la majorité des réactions étant de sévérité légère ou modérée.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, la fréquence globale des événements d'hypersensibilité/anaphylactiques rapportés avec la thérapie ciblée anti-HER2 a été de 1,6 % chez les

patients traités par Phesgo vs 1,2 % chez les patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab, dont aucun événement de grade 3-4 selon la classification NCI-CTCAE (version 4.0) (voir rubrique 4.4). Un patient a présenté une hypersensibilité / anaphylaxie pendant ou immédiatement après l'administration de Phesgo, lors du premier cycle, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, la fréquence globale des événements 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 par le pertuzumab, dont 2,5 % et 2,0 % respectivement étaient des événements 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 par le pertuzumab 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 un traitement adapté. Sur la base des modifications apportées au traitement à 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 événements d'hypersensibilité/anaphylactiques étaient cohérents avec ceux observés dans l'étude clinique CLEOPATRA. Dans l'étude clinique NEOSPHERE, deux patients du groupe traité par le pertuzumab 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 par le pertuzumab 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

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, une neutropénie fébrile est survenue chez 6,5 % des patients traités par Phesgo et chez 5,6 % des patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab.

Comme dans les études cliniques pivotales du pertuzumab intraveineux et du trastuzumab, une incidence plus élevée de neutropénie fébrile a été observée parmi les patients asiatiques traités par pertuzumab intraveineux et trastuzumab (13,0 %) ; de même, chez les patients asiatiques, l'incidence de neutropénie fébrile a également été plus élevée dans le groupe traité par Phesgo (13,7 %).

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot 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 par le pertuzumab 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 par le pertuzumab 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 diminué en continu 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 par le pertuzumab (25,8 %) comparé au groupe sous placebo (11,3 %).

Dans l'étude clinique NEOSPHERE, 8,4 % des patients traités en néoadjuvant avec le pertuzumab, 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 le pertuzumab + TCH et chez 9,3 % des patients traités en néoadjuvant avec le pertuzumab, 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 pertuzumab comparé à ceux ayant reçu trois cycles de pertuzumab, 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 comparé aux autres patients dans les deux études cliniques en néoadjuvant. Dans l'étude clinique NEOSPHERE, 8,3 % des patients asiatiques traités en néoadjuvant avec le pertuzumab, 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 le pertuzumab 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 le pertuzumab comparé aux patients d'autres origines ethniques dans l'étude clinique APHINITY (15,9 % des patients traités par le pertuzumab et 9,9 % des patients sous placebo).

Diarrhée

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, une diarrhée est survenue chez 61,7 % des patients traités par Phesgo et 59,1 % des patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab. Une diarrhée de grade ≥ 3 a été rapportée chez 7,3 % des patients dans le bras Phesgo versus 5,2 % dans le bras pertuzumab intraveineux et trastuzumab. 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 (57,7 % des patients dans le bras traité par Phesgo versus 53,6 % des patients dans le bras traité par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab) (voir rubrique 4.4).

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, une diarrhée est survenue chez 68,4 % des patients traités par le pertuzumab et 48,7 % des patients sous placebo (voir rubrique 4.4). La majorité des événements 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 le pertuzumab versus 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 le pertuzumab et de 8 jours chez les patients sous placebo. Les diarrhées ont bien répondu à un traitement symptomatique précoce avec des anti-diarrhéiques.

Dans l'étude clinique NEOSPHERE, une diarrhée est survenue chez 45,8 % des patients traités en néoadjuvant avec le pertuzumab, 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 le pertuzumab + TCH et chez 61,4 % des patients traités en néoadjuvant avec le pertuzumab, 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 le pertuzumab (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 pertuzumab versus 3,7 % dans le bras sous 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 pertuzumab versus 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 pertuzumab versus 9,2 % des patients du bras placebo lors de la période de thérapie ciblée post-chimiothérapie.

Éruption cutanée

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, une éruption cutanée est survenue chez 18,1 % des patients traités par Phesgo, comparé à 21,8 % des patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab. La majorité des cas d'éruption cutanée étaient de grade 1 ou 2.

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivotale CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique, une éruption cutanée est survenue chez 51,7 % des patients traités avec le pertuzumab, comparé à 38,9 % des patients sous placebo. La plupart des événements étaient 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 anti-acnéique local ou oral.

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

Dans l'étude clinique APHINITY, une éruption cutanée est survenue chez 25,8 % des patients du bras pertuzumab versus 20,3 % des patients du bras placebo. La majorité des cas d'éruption cutanée étaient de grade 1 ou 2.

Anomalies biologiques

Phesgo en association à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot FEDERICA, l'incidence des neutropénies de grade 3-4 selon la classification NCI-CTCAE v.4 était équilibrée dans les deux groupes de traitement (14,5 % des patients traités par Phesgo et 13,9 % des patients traités par le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab).

Pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie

Dans l'étude clinique pivot 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 le pertuzumab 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 le pertuzumab, 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 le pertuzumab + TCH et de 77,0 % chez les patients traités en néoadjuvant avec le pertuzumab, 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 le pertuzumab, 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.

Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel de réponse immunitaire au pertuzumab et au trastuzumab chez les patients traités par Phesgo.

Dans l'étude clinique FEDERICA, l'incidence des anticorps anti-pertuzumab et anti-trastuzumab apparus sous traitement a été respectivement de 6,1 % (15/245) et 0,4 % (1/245) chez les patients traités par pertuzumab intraveineux et trastuzumab. Parmi les patients testés positifs aux anticorps anti-pertuzumab, des anticorps neutralisants anti-pertuzumab ont été détectés chez deux patients.

L'incidence des anticorps anti-pertuzumab et anti-trastuzumab détectés à tout moment (y compris à l'inclusion) était respectivement de 10,3 % (26/252) et de 1,2 % (3/252), chez les patients traités par pertuzumab intraveineux et trastuzumab. Parmi ces patients, des anticorps neutralisants anti-pertuzumab ont été détectés chez trois patients.

L'incidence des anticorps anti-pertuzumab, anti-trastuzumab et anti-vorhyaluronidase alfa apparus sous traitement a été respectivement de 8,3 % (20/241), 1,7 % (4/241) et 3,8 % (9/238) chez les patients traités avec Phesgo. Parmi ces patients, des anticorps neutralisants anti-pertuzumab ont été détectés chez deux patients et des anticorps neutralisants anti-trastuzumab ont été détectés chez un patient.

L'incidence des anticorps anti-pertuzumab, anti-trastuzumab et anti-vorhyaluronidase alfa détectés à tout moment (y compris à l'inclusion) était respectivement de 12,1 % (30/248), 3,2 % (8/248) et 9 % (22/245) chez les patients traités par Phesgo. Parmi ces patients, des anticorps neutralisants anti-pertuzumab ont été détectés chez trois patients, des anticorps neutralisants anti-trastuzumab ont été détectés chez un patient et des anticorps neutralisants anti-vorhyaluronidase alfa ont été détectés chez un patient.

La pertinence clinique du développement d'anticorps anti-pertuzumab, anti-trastuzumab ou anti-vorhyaluronidase alfa après traitement par Phesgo n'est pas connue.

Passage du traitement par pertuzumab intraveineux et trastuzumab à Phesgo (ou vice versa)

L'étude MO40628 a étudié la tolérance du passage du pertuzumab intraveineux et trastuzumab à Phesgo sous-cutané (bras A) et vice versa (bras B) avec comme objectif principal d'évaluer la préférence des patients pour Phesgo (voir rubrique 5.1 pour les détails sur le design de l'étude).

Parmi les patients du bras A, l'incidence des événements indésirables au cours des cycles 1 à 3 (traitement intraveineux) était de 77,5 % (62/80 patients) alors que l'incidence des événements indésirables au cours des cycles 4 à 6 (traitement sous-cutané) était de 72,5 % (58/80 patients).

Parmi les patients du bras B, l'incidence des évènements indésirables au cours des cycles 1 à 3 (traitement sous-cutané) était de 77,5 % (62/80 patients) alors que l'incidence des évènements indésirables au cours des cycles 4 à 6 (traitement intraveineux) était de 63,8 % (51/80 patients), principalement due à l'incidence plus élevée des réactions locales au site d'injection (toutes de grade 1 ou 2) pendant l'administration de Phesgo. Les taux d'évènements indésirables graves, d'évènements indésirables de grade 3 et d'arrêts du traitement en raison d'évènements indésirables avant le changement de traitement (cycles 1 à 3) étaient faibles (< 6 %), et similaires aux taux observés après le changement de traitement (cycles 4 à 6).

Aucun évènement indésirable de grade 4 ou de grade 5 n'a été rapporté.

Patients âgés

Dans l'étude clinique FEDERICA, aucune différence globale de tolérance de Phesgo n'a été observée chez les patients âgés de ≥ 65 ans et < 65 ans.

Cependant, dans les essais cliniques pivots pertuzumab, avec pertuzumab intraveineux en association avec trastuzumab, une diminution de l'appétit, une anémie, une perte de poids, une asthénie, une dysgueusie, une neuropathie périphérique, une hypomagnésémie et une diarrhée sont survenues avec une incidence ≥ 5 % plus élevée chez les patients ≥ 65 ans (n = 418) par rapport aux patients < 65 ans (n = 2926).

Des données d'essais cliniques limitées sont disponibles chez les patients âgés de > 75 ans, traités par Phesgo ou par pertuzumab intraveineux et trastuzumab. Les données post-commercialisation ne montrent aucune différence de tolérance du pertuzumab en association avec le trastuzumab chez les patients ≥ 65 ans et < 65 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 [Annexe V](#).*

4.9 Surdosage

La dose la plus élevée de Phesgo étudiée est de 1 200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab. 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 : L01XY02

Mécanisme d'action

Phesgo contient du pertuzumab et du trastuzumab, qui confèrent l'effet thérapeutique à ce médicament, et la vorhialuronidase alfa, une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments co-administrés lors d'une administration par voie sous-cutanée.

Le pertuzumab et le trastuzumab sont des anticorps monoclonaux humanisés recombinants de classe immunoglobuline IgG1 qui ciblent le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Les deux substances se lient à des sous-domaines de HER2 distincts sans entrer en compétition et elles ont des mécanismes complémentaires d'inhibition de la signalisation HER2 :

- Le pertuzumab cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) de HER2 et, ainsi, bloque l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER, dont epidermal growth factor receptor (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 mitogen-activated-protein kinase MAP et la voie phosphoinositide 3-kinase PI3K. L'inhibition de ces voies d'activation conduit respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose.
- Le trastuzumab se lie au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de la protéine HER2 pour inhiber les signaux de prolifération et de survie médiés par HER2 indépendamment d'un ligand dans les cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2.

De plus, les deux substances sont des médiateurs de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du pertuzumab et celle du trastuzumab s'exercent préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

Efficacité et sécurité cliniques

Cette rubrique présente l'expérience clinique avec Phesgo, association à doses fixes de pertuzumab et de trastuzumab, et avec le pertuzumab intraveineux administré en association au trastuzumab chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique surexprimant HER2.

Expérience clinique avec Phesgo chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif

L'expérience clinique de Phesgo est basée sur les données d'une étude clinique de phase III (FEDERICA WO40324) et d'une étude clinique de phase II (PHRANCESCA MO40628) chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce surexprimant HER2. 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 $\geq 2,0$ par ISH dans les études cliniques mentionnées ci-dessous.

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA est une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert, menée chez 500 patients atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif, opérable, ou localement avancé (y compris inflammatoire) avec une taille de la tumeur > 2 cm ou une atteinte ganglionnaire en situation néoadjuvante et adjuvante. Les patients ont été randomisés pour recevoir 8 cycles de chimiothérapie néoadjuvante avec l'administration concomitante de 4 cycles de Phesgo ou de pertuzumab intraveineux et trastuzumab au cours des cycles 5-8. Pour chaque patient, les investigateurs ont sélectionné l'une des chimiothérapies néoadjuvantes suivantes :

- 4 cycles de doxorubicine (60 mg/m²) et de cyclophosphamide (600 mg/m²) toutes les 2 semaines suivis de l'administration de paclitaxel (80 mg/m²) une fois par semaine pendant 12 semaines
- 4 cycles de doxorubicine (60 mg/m²) et de cyclophosphamide (600 mg/m²) toutes les 3 semaines suivis de 4 cycles de docétaxel (75 mg/m² pour le premier cycle, puis 100 mg/m² lors des cycles ultérieurs à l'appréciation de l'investigateur) toutes les 3 semaines

Après la chirurgie, les patients ont poursuivi le traitement par Phesgo ou avec le pertuzumab intraveineux et le trastuzumab qu'ils recevaient avant la chirurgie pendant 14 cycles supplémentaires, jusqu'à atteindre 18 cycles de thérapie ciblée anti-HER2. Les patients recevaient également une radiothérapie et une hormonothérapie adjuvantes conformément aux recommandations cliniques locales. En période adjuvante, la substitution du trastuzumab intraveineux par le trastuzumab sous-

cutané était autorisée à l'appréciation de l'investigateur. La thérapie ciblée anti-HER2 a été administrée toutes les 3 semaines conformément au tableau 3 ci-après :

Tableau 3 : Posologie et mode d'administration de Phesgo, du pertuzumab intraveineux, du trastuzumab intraveineux et du trastuzumab sous-cutané

Médicament	Voie d'administration	Dose	
		de charge	d'entretien
Phesgo	Injection sous-cutanée	1 200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Perfusion intraveineuse	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Perfusion intraveineuse	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Injection sous-cutanée	600 mg	

Le critère d'évaluation principal de l'étude FEDERICA était de démontrer la non-infériorité du pertuzumab contenu dans Phesgo comparé au pertuzumab intraveineux sur la base de la valeur de $C_{\text{résiduelle}}$ sérique du pertuzumab au cycle 7 (c'est-à-dire à la pré-dose du cycle 8). Les critères d'évaluation secondaires additionnels étaient la non-infériorité du trastuzumab contenu dans Phesgo comparé au trastuzumab intraveineux sur la base de la valeur de $C_{\text{résiduelle}}$ sérique du trastuzumab au cycle 7, l'efficacité (réponses pathologiques complètes totales évaluées localement, tpCR) et les résultats de tolérance. Les données démographiques étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement et l'âge médian des patients traités dans l'étude était de 51 ans. La majorité des patients présentaient des récepteurs hormonaux positifs (61,2 %), une atteinte ganglionnaire (57,6 %) et étaient Caucasiens (65,8 %).

Pour la non-infériorité des expositions au pertuzumab et au trastuzumab à partir de Phesgo, se référer à la rubrique 5.2. Pour le profil de sécurité, se référer à la rubrique 4.8.

L'analyse du critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, la tpCR (évaluée localement), définie comme l'absence de maladie invasive dans le sein et les ganglions axillaires (ypT0/is, ypN0), est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des réponses pathologiques complètes totales (tpCR)

	Phesgo (n = 248)	Pertuzumab intraveineux + trastuzumab (n = 252)
tpCR (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
IC95 % exact pour le taux de tpCR ¹	(53,28 ; 65,84)	(53,18 ; 65,64)
Différence de taux de tpCR (bras sous-cutané moins bras intraveineux)	0,15	
IC95 % pour la différence de taux de tpCR ²	-8,67 à 8,97	

¹ Intervalle de confiance pour un échantillon binomial en utilisant la méthode Pearson-Clopper

² Une correction de continuité de Anderson et Hauck a été utilisée dans ce calcul

PHRANCESCA (MO40628)

L'étude MO40628 a étudié la tolérance du passage du pertuzumab intraveineux et trastuzumab à Phesgo sous-cutané et vice versa (voir rubrique 4.8) avec comme objectif principal d'évaluer la préférence des patients pour la voie d'administration intraveineuse ou sous-cutanée : 85 % des patients préféraient la voie sous-cutanée, tandis que 13,8 % préféraient l'administration IV, et 1,2 % n'avaient pas de préférence. Au total, 160 patients ont été inclus dans cette étude à 2 bras, en cross-over : 80 patients ont été randomisés dans le bras A (3 cycles de pertuzumab intraveineux et de trastuzumab suivis de 3 cycles de Phesgo) et 80 patients ont été randomisés dans le bras B (3 cycles de Phesgo suivis de 3 cycles de pertuzumab intraveineux et de trastuzumab). Lors de l'analyse primaire, l'exposition médiane au pertuzumab et au trastuzumab en tant que traitement adjuvant (en administration IV et SC) était de 11 cycles (intervalle de 6 à 15).

Expérience clinique du pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab dans le cancer du sein HER2 positif

L'expérience clinique du pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab est basée sur les données de deux études cliniques de phase II, randomisées, en situation néoadjuvante, dans le cancer du sein précoce (dont une étude contrôlée), d'une étude clinique de phase II, non randomisée, en situation néoadjuvante, d'une étude clinique de phase III, randomisée, en situation adjuvante, ainsi que d'une étude clinique randomisée de phase III et d'une étude clinique de phase II à bras unique dans le cancer du sein métastatique. 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 $\geq 2,0$ par ISH dans les études cliniques mentionnées ci-dessous.

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 (DFS), sans avoir néanmoins établi ou précisément montré un bénéfice en termes d'effets à long terme, comme la survie globale (OS) ou la DFS.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE est une étude clinique de phase II avec le pertuzumab, internationale, multicentrique, randomisée, contrôlée, menée chez 417 patients adultes de sexe féminin atteintes 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 patientes 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 incluses. La majorité des patientes étaient âgées de moins de 65 ans.

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

- Trastuzumab plus docétaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel
- Pertuzumab plus trastuzumab
- Pertuzumab plus docétaxel.

La randomisation a été stratifiée en fonction du type de cancer du sein (opérable, localement avancé ou inflammatoire) et de la positivité *oestrogen receptor* (ER) ou *progesterone receptor* (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 trois 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 trois semaines. Le docétaxel a été administré par voie intraveineuse à une dose initiale de 75 mg/m², suivie d'une dose de 75 mg/m² ou 100 mg/m² (si tolérée) toutes les 3 semaines. Après la chirurgie, toutes les patientes ont reçu 3 cycles de 5-fluorouracile (600 mg/m²), épirubicine (90 mg/m²) et cyclophosphamide (600 mg/m²) (FEC) administrés par voie intraveineuse toutes les trois semaines et le trastuzumab administré par voie intraveineuse toutes les trois semaines jusqu'à atteindre 1 an de traitement. Les patientes qui avaient reçu uniquement le pertuzumab 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 survie sans progression (*progression-free survival*, 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 patientes, 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 patientes 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 5. Une amélioration statistiquement significative du taux de pCR (ypT0/is) a été observée chez les patientes recevant le pertuzumab plus trastuzumab et docétaxel, comparé aux patientes recevant le trastuzumab et le docétaxel (45,8 % versus 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 (*hazard ratio* [HR]= 0,69 ; IC95 % [0,34 – 1,40]) et de la DFS (HR=0,60 ; IC95 % [0,28 – 1,27]).

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

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA est une étude clinique de phase II, multicentrique, randomisée, menée chez 225 patients adultes de sexe féminin atteintes 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 patientes 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 incluses. La majorité des patientes étaient âgées de moins de 65 ans. Les patientes ont été randomisées 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 au pertuzumab et au trastuzumab
- 3 cycles de FEC seul, suivis de 3 cycles of docétaxel, le trastuzumab et le pertuzumab étant administrés de façon concomitante
- 6 cycles de TCH en association au pertuzumab.

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 trois 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 trois semaines. Le FEC (5-fluorouracile [500 mg/m²], épirubicine [100 mg/m²], cyclophosphamide [600 mg/m²]) a été administré par voie intraveineuse toutes les trois semaines pendant 3 cycles. Le docétaxel a été administré à une dose initiale de 75 mg/m² en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines avec la possibilité d'augmenter la dose à 100 mg/m² laissée à l'appréciation de l'investigateur si la dose initiale était bien tolérée. Toutefois, dans le groupe traité par le pertuzumab en association avec TCH, le docétaxel a été administré par voie intraveineuse à la dose de 75 mg/m² (pas d'augmentation de la dose autorisée) et le carboplatine (ASC 6) a été administré par voie intraveineuse toutes les trois semaines. Après la chirurgie, toutes les patientes 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 patientes, 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 patientes dans chaque groupe de traitement étaient atteintes 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 5). 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 patientes atteintes de tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs (taux compris entre 46,2 % et 50,0 %) que chez les patientes atteintes de tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs (taux compris entre 65,0 % et 83,8 %).

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

Tableau 5 Études cliniques NEOSPHERE (WO20697) et TRYPHAENA (BO22280) : Résumé des données d'efficacité (population en intention de traiter)

Paramètre	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	trastuzumab + docétaxel N = 107	pertuzumab + trastuzumab + docétaxel N = 107	pertuzumab + trastuzumab N = 107	pertuzumab + docétaxel N = 96	pertuzumab + trastuzumab + FEC → pertuzumab + trastuzumab + docétaxel N = 73	FEC → pertuzumab + trastuzumab + docétaxel N = 75	pertuzumab + TCH N = 77
Taux de pCR dans le sein (ypT0/is) n (%) [IC95 %] 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 [IC95 %] ³		+16,8 % [3,5 ; 30,1]	-12,2 % [-23,8 ; -0,5]	-21,8 % [-35,1 ; -8,5]	NA	NA	NA
Valeur de <i>p</i> (avec corr, de Simes pour le test CMH) ⁴		0,0141 (versus trastuzumab + docétaxel)	0,0198 (versus trastuzumab + docétaxel)	0,0030 (versus pertuzumab + trastuzumab + docétaxel)	NA	NA	NA
Taux de pCR dans le sein et les ganglions lymphatiques (ypT0/is N0) n (%) [IC95 %]	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 (%) [IC95 %]	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 pertuzumab + trastuzumab + docétaxel et pertuzumab + trastuzumab sont comparés à trastuzumab + docétaxel alors que pertuzumab + docétaxel est comparé à pertuzumab + 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 à forte dose administrés toutes les deux semaines suivis par 4 cycles de pertuzumab en association au trastuzumab et au paclitaxel
- Cohorte B – 4 cycles de FEC suivis par 4 cycles de pertuzumab en association au trastuzumab et au docétaxel.

Après la chirurgie, tous les patients ont reçu le pertuzumab 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'est-à-dire l'incidence de dysfonction ventriculaire gauche et de diminution de la FEVG de classe III/IV selon la classification NYHA, 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 récurrence 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 le pertuzumab 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 récurrence locale ou régionale ipsilatérale d'un cancer du sein invasif, d'une récurrence 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 récurrence (*recurrence-free interval*, RFI) et l'intervalle sans récurrence 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 ; IC95 % [0,66 – 1,00] ; valeur de $p = 0,0446$) du risque de récurrence ou de décès chez les patients randomisés pour recevoir le pertuzumab comparé aux patients randomisés pour recevoir un placebo.

Les résultats d'efficacité de l'étude clinique APHINITY sont résumés dans le tableau 6 et dans la figure 1.

Tableau 6 Efficacité globale : population en intention de traiter (ITT)

	Pertuzumab + trastuzumab + Chimiothérapie N = 2400	Placebo + trastuzumab + Chimiothérapie N = 2404
<i>Critère d'évaluation principal</i>		
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 <i>p</i> (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]
<i>Critères d'évaluation secondaires¹</i>		
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 <i>p</i> (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 <i>p</i> (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)³		
Nombre (%) de patients avec événement	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [IC 95 %]	0,89 [0,66 ; 1,21]	
Valeur de <i>p</i> (selon le test log-rank et les analyses stratifiées ¹)	0,4673	
Taux de patients sans événement à 3 ans ² [IC 95 %]	97,7 [97,0 ; 98,3]	97,7 [97,1 ; 98,3]

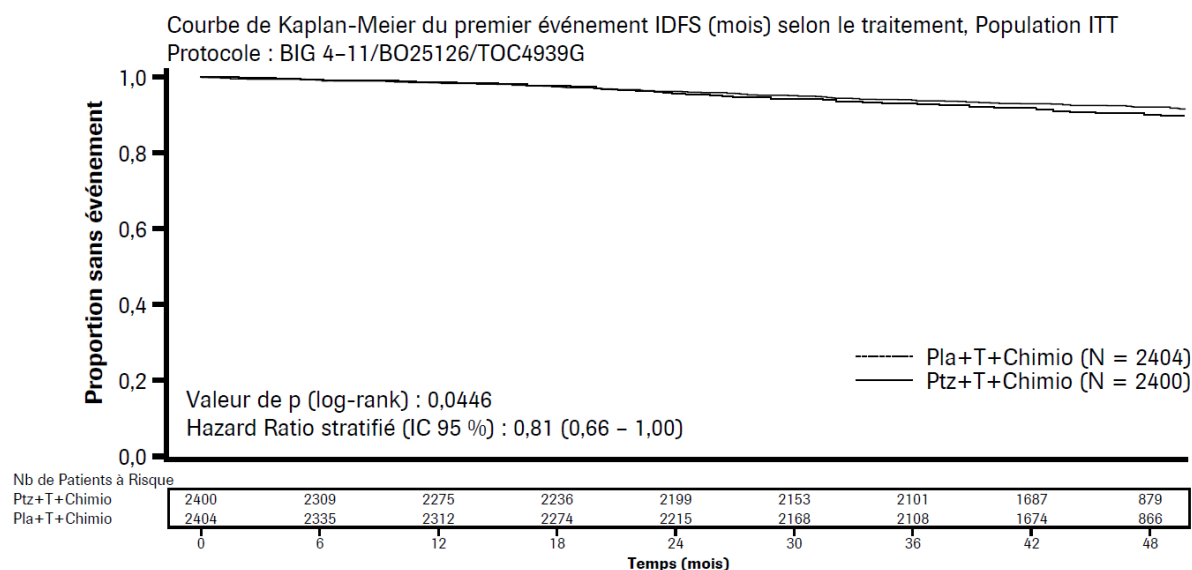
Signification des abréviations (tableau 6) : HR : Hazard Ratio ; IC : intervalle de confiance

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 est calculé à partir des estimations de Kaplan-Meier.

3. Données provenant de la première analyse intermédiaire.

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



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

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

Résultats de l'analyse de sous-groupes

Au moment de l'analyse primaire, les bénéfices du pertuzumab étaient plus manifestes dans les sous-groupes de patients avec un risque élevé de récurrence : patients avec une atteinte ganglionnaire ou des récepteurs hormonaux négatifs (voir le tableau 7).

Tableau 7 Résultats d'efficacité dans les sous-groupes selon le statut ganglionnaire et le statut des récepteurs hormonaux¹

Population	Nombre d'événements IDFS/Total N (%)		HR non stratifié (IC 95 %)
	Pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie	Placebo + trastuzumab + chimiothérapie	
Statut ganglionnaire			
Positif	139/1503 (9,2 %)	181/1502 (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	100/1536 (6,5 %)	119/1546 (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 % versus 90,2 % à 3 ans et de 89,9 % versus 86,7 % à 4 ans, chez les patients traités par le pertuzumab versus ceux sous placebo. Dans le sous-groupe de patients sans atteinte ganglionnaire, les taux d'IDFS estimés étaient respectivement de 97,5 % versus 98,4 % à 3 ans et de 96,2 % versus 96,7 % à 4 ans, chez les patients traités par le pertuzumab 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 % versus 91,2 % à 3 ans et de 91,0 % versus 88,7 % à 4 ans, chez les patients traités par le pertuzumab 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 % versus 94,4 % à 3 ans et de 93,0 % versus 91,6 % à 4 ans, chez les patients traités par le pertuzumab 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 rapporté 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 de pourcentage 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 sur le 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 aux valeurs initiales dans les deux bras de traitement. Après la période de traitement ciblant HER2, les symptômes de diarrhées sont revenus aux valeurs initiales dans le bras pertuzumab. L'ajout du pertuzumab au trastuzumab en association à une chimiothérapie n'a pas affecté l'activité physique générale des patients pendant toute la durée de l'étude.

Cancer du sein métastatique

Pertuzumab 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 résecable 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 du pertuzumab sur les métastases cérébrales. Les données disponibles chez les patients présentant une maladie localement récidivante non résecable sont très limitées. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 1 :1 pour recevoir placebo + trastuzumab + docétaxel ou pertuzumab + trastuzumab + docétaxel.

Le pertuzumab et le trastuzumab ont été administrés aux doses standards toutes les trois semaines. Les patients ont été traités par le pertuzumab 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/m² en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines pendant au moins 6 cycles. La dose de docétaxel pouvait être augmentée à 100 mg/m² au choix de l'investigateur, si la dose initiale était bien tolérée.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) évaluée par un comité de révision 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 de l'efficacité étaient la survie globale (*overall survival*, OS), la PFS (évaluée par l'investigateur), le taux de réponse objective (*objective response rate*, 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 ER positifs et/ou 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. Au total, 43 % des patients 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 8. Une amélioration statistiquement significative de la PFS évaluée par le CRI a été démontrée dans le groupe traité par le pertuzumab 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 8 Résumé de l'efficacité de l'étude clinique CLEOPATRA

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

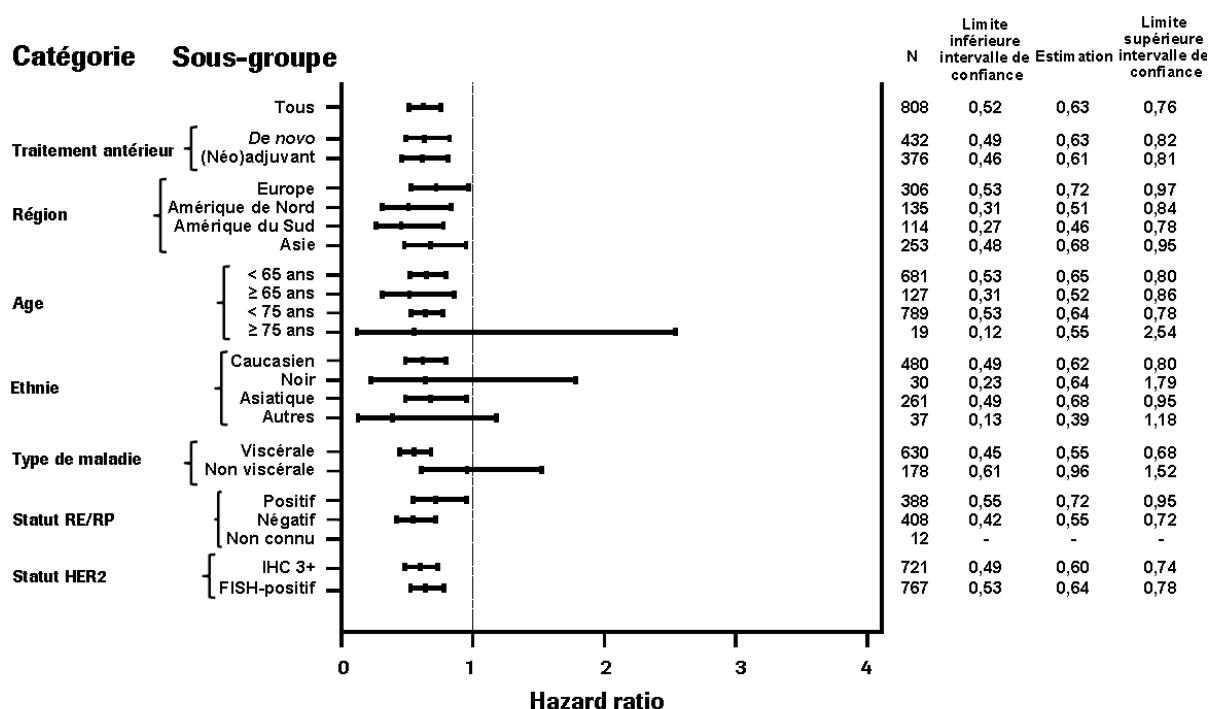
*** Patients avec la meilleure réponse globale d'une RC ou d'une RP confirmée selon les critères RECIST.

† Évalué 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 2). 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).

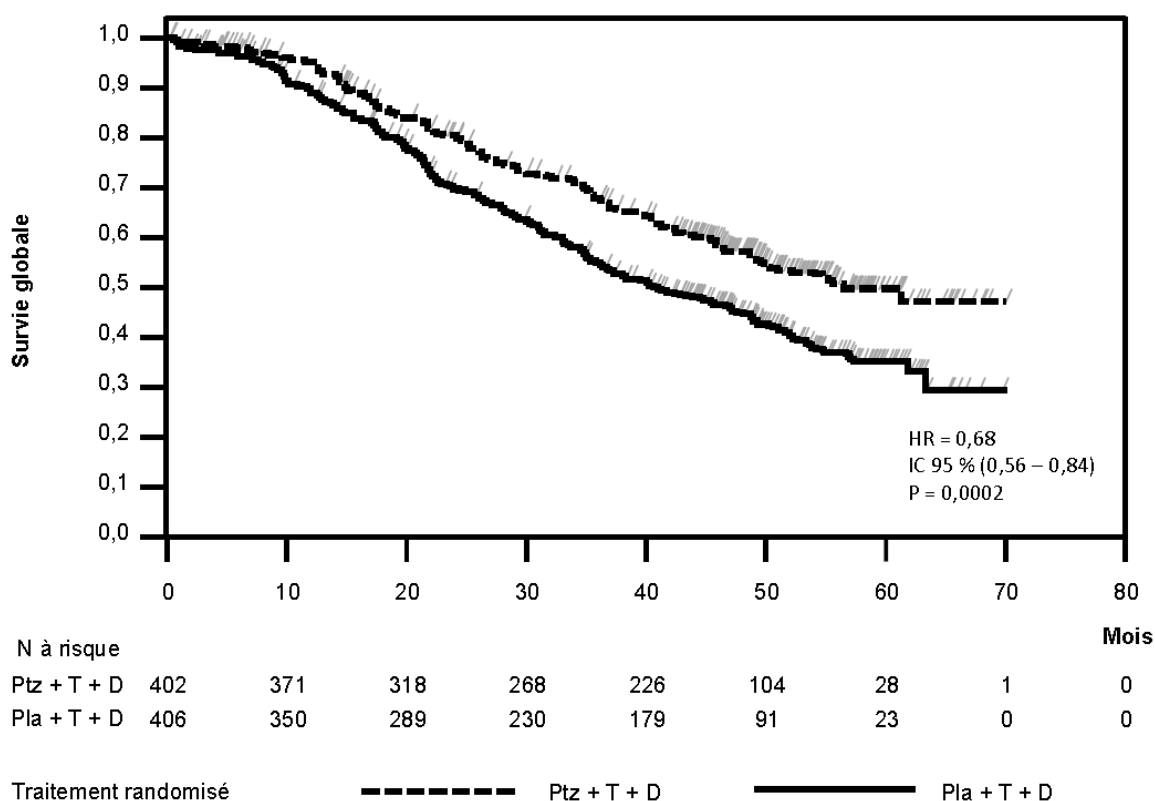
Figure 2 PFS évaluée par le CRI par sous-groupe de patients



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 le pertuzumab). Le bénéfice de survie globale statistiquement significatif en faveur du groupe traité avec le pertuzumab, observé précédemment lors d'une analyse intermédiaire de la survie globale (effectuée un an après l'analyse primaire), a été maintenu (HR = 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 le pertuzumab (voir tableau 8, figure 3).

Une analyse descriptive de la survie globale réalisée à la fin de l'étude, au décès de 515 patients (280 dans le groupe placebo et 235 dans le groupe pertuzumab) a montré que le bénéfice de survie globale statistiquement significatif en faveur du groupe traité par pertuzumab était maintenue dans le temps après un suivi médian de 99 mois (HR= 0,69 ; p <0,0001 selon le test log-rank; délai médian jusqu'au décès 40,8 mois [groupe placebo] versus 57,1 mois [groupe traité par pertuzumab]). Les estimations de survie à 8 ans étaient de 37 % dans le groupe traité par pertuzumab et de 23 % dans le groupe placebo.

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale par événement



HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; Pla = placebo ; Ptz = pertuzumab ; T = trastuzumab ; 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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Phesgo 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

Les résultats pharmacocinétiques pour le critère d'évaluation principal, la $C_{résiduelle}$ du pertuzumab au cycle 7 (c'est-à-dire à la pré-dose du cycle 8), ont montré la non-infériorité du pertuzumab contenu dans Phesgo (moyenne géométrique de 88,7 µg/mL) comparé au pertuzumab intraveineux (moyenne géométrique de 72,4 µg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 1,22 (IC 90 % [1,14 - 1,31]). La limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 90 % pour le rapport des moyennes géométriques du pertuzumab contenu dans Phesgo et du pertuzumab intraveineux était de 1,14, c'est-à-dire supérieur à la marge prédéfinie de 0,8.

Les résultats pharmacocinétiques pour le critère d'évaluation secondaire, la $C_{résiduelle}$ du trastuzumab au cycle 7 (c'est-à-dire à la pré-dose du cycle 8), ont montré la non-infériorité du trastuzumab contenu dans Phesgo (moyenne géométrique de 57,5 µg/mL) comparé au trastuzumab intraveineux (moyenne géométrique de 43,2 µg/mL), avec un rapport des moyennes géométriques de 1,33 (IC 90 % [1,24 - 1,43]).

Absorption

La concentration sérique maximale (C_{\max}) médiane du pertuzumab contenu dans Phesgo et le temps d'obtention de la concentration maximale (T_{\max}) étaient respectivement de 157 $\mu\text{g/mL}$ et de 3,82 jours. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue était de 0,712 et la constante de vitesse d'absorption du premier ordre (K_a) de 0,348 (L/jour).

La C_{\max} médiane du trastuzumab contenu dans Phesgo et le T_{\max} étaient respectivement de 114 $\mu\text{g/mL}$ et de 3,84 jours. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la biodisponibilité absolue était de 0,771 et la K_a de 0,404 (L/jour).

Distribution

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution du compartiment central (V_c) du pertuzumab contenu dans Phesgo chez un patient standard était de 2,77 litres.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, le V_c du trastuzumab sous-cutané chez un patient standard était de 2,91 litres.

Biotransformation

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

Élimination

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du pertuzumab contenu dans Phesgo était de 0,163 L/jour et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) était d'environ 24,3 jours.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance du trastuzumab contenu dans Phesgo était de 0,111 L/jour. Les simulations indiquent qu'au moins 95 % des patients atteindront des concentrations de trastuzumab $< 1 \mu\text{g/mL}$ (environ 3 % de la $C_{\text{résiduelle, éq}}$ prédite par pharmacocinétique de population ou environ 97 % de forme éliminée) 7 mois après la dernière dose.

Patients âgés

La pharmacocinétique de Phesgo n'a pas été étudiée chez les patients âgés.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population du pertuzumab contenu dans Phesgo et du pertuzumab intraveineux, l'âge n'a pas affecté de manière significative la pharmacocinétique du pertuzumab.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population du trastuzumab sous-cutané ou intraveineux, l'âge n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de Phesgo n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population du pertuzumab contenu dans Phesgo et du pertuzumab intraveineux, l'insuffisance rénale n'a pas affecté l'exposition au pertuzumab ; toutefois, seules des données limitées issues des patients présentant une insuffisance rénale sévère ont été incluses dans les analyses pharmacocinétiques de population.

Dans une analyse pharmacocinétique de population du trastuzumab sous-cutané et intraveineux, l'insuffisance rénale n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'après les analyses pharmacocinétiques de population du pertuzumab contenu dans Phesgo, une insuffisance hépatique légère n'a pas affecté l'exposition au pertuzumab. Cependant, seules des données limitées provenant de patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été incluses dans les analyses pharmacocinétiques de population. Les molécules IgG1 comme le pertuzumab et le trastuzumab sont catabolisées par des enzymes protéolytiques ubiquitaires qui ne sont pas limitées au tissu hépatique. Ainsi, les modifications de la fonction hépatique ne semblent pas avoir un effet sur l'élimination du pertuzumab et du trastuzumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude spécifique n'a été menée sur l'association du pertuzumab, du trastuzumab, et de la vorhyaluronidase alfa en sous-cutané.

Pertuzumab

Aucune étude spécifique de fertilité 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 19^e au 50^e 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 sous-cutanée humaine recommandée, sur la base de la C_{max}. L'administration intraveineuse du pertuzumab à partir du 19^e jour de gestation jusqu'au 50^e jour de gestation (période d'organogénèse) s'est révélée embryotoxique, avec une augmentation dose-dépendante des morts embryofœtales entre le 25^e et le 70^e jour de gestation. Les incidences des pertes embryofœtales 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 (4 à 35 fois plus élevées que la dose humaine recommandée, sur la base de la C_{max}). Lors de la césarienne au 100^e 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 100^e jour de gestation.

Chez le singe Cynomolgus (espèce pertinente), le pertuzumab sous-cutané (250 mg/kg/semaine pendant 4 semaines) et le pertuzumab intraveineux (jusqu'à 150 mg/kg par semaine jusqu'à 26 semaines) ont été bien tolérés, à l'exception du développement de diarrhées. À des doses de pertuzumab intraveineux de 15 mg/kg et plus, on a constaté de légères diarrhées intermittentes associées au traitement. Dans un sous-groupe de singes, l'administration répétée (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.

Trastuzumab

Des études destinées à évaluer les effets du trastuzumab sur la reproduction ont été menées chez le singe *Cynomolgus* par voie intraveineuse, en utilisant des doses jusqu'à 16 fois supérieures à la dose d'entretien de 600 mg de trastuzumab contenue dans Phesgo, préconisée chez l'homme. Ces études n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité. Il a été observé un passage transplacentaire du trastuzumab durant les périodes initiales (du 20^e au 50^e jour de la gestation) et tardives (du 120^e au 150^e jour de la gestation) du développement fœtal.

Il n'a été relevé aucun signe de toxicité aiguë ou chronique dose-dépendante lors d'études ayant duré jusqu'à 6 mois, ni aucune toxicité pour la reproduction dans les études portant sur la tératogenèse, la fertilité des femelles ou la toxicité en fin de gestation/passage transplacentaire. Le trastuzumab n'est pas génotoxique. Une étude avec le tréhalose, l'excipient majoritaire entrant dans la composition du produit, n'a révélé aucune toxicité.

Aucune étude à long terme n'a été menée chez l'animal en vue de déterminer le potentiel carcinogène du trastuzumab ou d'évaluer ses effets sur la fertilité des mâles.

Une étude menée chez des femelles *Cynomolgus* allaitantes à des doses intraveineuses de trastuzumab administrées jusqu'à 16 fois supérieures à la dose d'entretien de 600 mg de trastuzumab, contenue dans Phesgo, préconisée chez l'homme a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel post-partum. L'exposition au trastuzumab *in utero* et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'ont été associées à aucun événement indésirable sur la croissance ou le développement entre la naissance et l'âge de 1 mois.

Hyaluronidase

La hyaluronidase est présente dans la majorité des tissus du corps humain. Les données non cliniques issues des études de toxicologie conventionnelles en administration répétée incluant des critères pharmacologiques de tolérance n'ont pas révélé de risque particulier de la hyaluronidase humaine recombinante pour l'homme. Les études de toxicologie de la reproduction avec la vorhyaluronidase alfa ont révélé une embryofœtotoxicité chez la souris à une exposition systémique élevée, mais n'ont pas montré de potentiel tératogène.

Une étude à dose unique chez des lapins et une étude de toxicité à doses répétées de 13 semaines chez des singes *Cynomolgus* ont été menées avec la formulation sous-cutanée de trastuzumab. L'étude chez le lapin a été réalisée afin d'examiner spécifiquement les aspects de tolérance locale. L'étude de 13 semaines a été effectuée pour confirmer le fait que le changement de voie d'administration pour la voie sous-cutanée et l'utilisation de l'excipient vorhyaluronidase alfa n'avaient pas d'effet sur les caractéristiques de tolérance du trastuzumab. La formulation sous-cutanée de trastuzumab a été localement et systémiquement bien tolérée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Vorhyaluronidase alfa
L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
 α,α -tréhalose dihydraté
Saccharose
L-méthionine
Polysorbate 20 (E432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Phesgo est une solution prête à l'emploi qui ne doit pas être mélangée ou diluée avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

Une fois transféré du flacon dans la seringue, la stabilité physico-chimique du médicament a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière, et pendant 24 heures (temps cumulé dans le flacon et la seringue) à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) à la lumière du jour diffuse.

Toutefois, comme Phesgo ne contient pas de conservateur antimicrobien, 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 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 préparation de la seringue a été effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À 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 du médicament après ouverture, voir rubriques 6.3 et 6.6.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Phesgo 600 mg/600 mg solution injectable:

Boîte de un flacon en verre borosilicaté de type I de 15 mL muni d'un bouchon en caoutchouc recouvert d'un film de fluororésine contenant 10 mL de solution de 600 mg de pertuzumab et de 600 mg de trastuzumab.

Le bouchon est scellé avec de l'aluminium et recouvert d'un opercule en plastique de type flip-off de couleur orange.

Phesgo 1 200 mg/600 mg solution injectable:

Boîte de un flacon en verre borosilicaté de type I de 20 mL muni d'un bouchon en caoutchouc recouvert d'un film de fluororésine contenant 15 mL de solution de 1 200 mg de pertuzumab et de 600 mg de trastuzumab.

Le bouchon est scellé avec de l'aluminium et recouvert d'un opercule en plastique de type flip-off de couleur verte.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Phesgo doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si une particule ou une décoloration est observée, le flacon doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas agiter le flacon.

Une seringue, une aiguille de transfert et une aiguille d'injection sont nécessaires pour prélever la solution de Phesgo du flacon et l'injecter par voie sous-cutanée. Phesgo peut être injecté en utilisant

des aiguilles d'injection hypodermique de calibre compris entre 25G et 27G et de longueur comprise entre 10 mm et 16 mm. Phesgo est compatible avec l'acier inoxydable, le polypropylène, le polycarbonate, le polyéthylène, le polyuréthane, le chlorure de polyvinyle et l'éthylène-polypropylène fluoré.

Comme Phesgo ne contient pas de conservateur antimicrobien, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, la préparation doit être réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. Après le transfert de la solution dans la seringue, il est recommandé de remplacer l'aiguille de transfert par un capuchon de seringue afin d'éviter la déshydratation de la solution dans la seringue et ne pas compromettre la qualité du médicament. Coller l'étiquette détachable sur la seringue. L'aiguille d'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration, suivie par l'ajustement du volume à 15 mL en cas d'utilisation de Phesgo 1 200 mg/600 mg ou à 10 mL en cas d'utilisation de Phesgo 600 mg/600 mg.

Phesgo est uniquement à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/20/1497/001 (1 200 mg/600 mg)
EU/1/20/1497/002 (600 mg/600 mg)

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

Date de première autorisation : 21 décembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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