

TEST MIRABELLE

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

**Classe pharmaco thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,
Code ATC : L01XC13**

MAJ 06/2020 EXTRAITS RCP - Source : EMA /EPAR [rév 18 du 08/06/2020](#)

Anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Inhibition de l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation (MAP kinase et PI3K), ce qui conduit à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose. De plus, médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- Réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale
- Traitement des patients ayant un **statut tumoral HER2 positif**, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée.

POSOLOGIE et MODALITES d'ADMINISTRATION

Population	Posologie/voie d'administration	Surveillance particulière/commentaire
K sein métastatique	<p>Pertuzumab Dose de charge = 840 mg en perfusion IV en 60 minutes suivie Dose d'entretien = 420 mg toutes les 3 semaines en perfusion IV de 30 à 60 mn. Perfusion IV. NE PAS ADMINISTRER en injection rapide ou bolus IV</p>	<p>Traitemen jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable même en cas d'arrêt du traitement par le docétaxel.</p> <p>3 à 6 cycles</p> <p>Les médicaments associés doivent être administrés de façon séquentielle et ne doivent pas être mélangés dans la même poche pour perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perjeta® et le trastuzumab peuvent être administrés dans n'importe quel ordre. - Lorsque le patient reçoit un taxane, celui-ci doit être administré après Perjeta® et le trastuzumab. - Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracyclines, Perjeta® et le trastuzumab doivent être administrés après l'administration de la totalité du traitement à base d'anthracycline. - Une période d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée après chaque perfusion de Perjeta® et avant le début des perfusions suivantes de trastuzumab ou de chimiothérapie.
K sein néoadjuvant ¹		
K sein adjuvant ¹		<p>Durée de traitement : un an (jusqu'à 18 cycles ou jusqu'à rechute de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable)</p>

¹ SMR insuffisant → pas d'agrément aux collectivités.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

❖ **Adaptations posologiques :**

Oubli ou retard de dose	<p>Si délai entre 2 perfusions consécutives est < à 6 semaines, la dose de 420 mg de Perjeta® doit être administrée dès que possible, sans tenir compte de la prochaine dose planifiée</p> <p>Si délai entre 2 perfusions consécutives est ≥ à 6 semaines, la dose de charge initiale de 840 mg de Perjeta® doit être à nouveau administrée en perfusion IV de 60 minutes, suivie toutes les 3 semaines d'une dose d'entretien de 420 mg, administrée sur une période de 30 à 60 minutes</p>	
Modification de dose	<p>Diminution de dose de Perjeta® non recommandée.</p> <p>Si arrêt trastuzumab → arrêt Perjeta®</p> <p>Si arrêt docétaxel → poursuite de Perjeta® et trastuzumab possible jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable en situation métastatique.</p>	<p>Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie → surveillance étroite.</p> <p>Pour Docétaxel voir RCP</p>
Patients âgés	Aucune adaptation posologique requise	<p>Incidence plus élevée des EI suivants chez les patients ≥65 ans : diminution de l'appétit, anémie, perte de poids, asthénie, dysgueusie, neuropathie périphérique, hypomagnésémie et diarrhée.</p> <p>Données limitées chez les patients >75 ans.</p>
Insuffisance rénale (IR)	<p>IR légère ou modérée : aucune adaptation posologique requise.</p> <p>IR sévère : aucune recommandation de dose ne peut être faite (données PK limitées).</p>	Données limitées
Insuffisance hépatique (IH)	Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.	Absence d'étude

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

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

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
Dysfonction ventriculaire gauche (incluant l'insuffisance cardiaque congestive (ICC))	<p>Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 50% (K. sein métastatique) - ≥ 55% (K. sein précoce) - ≥ 50% (K. sein précoce après administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant) <p>Evaluer la FEVG avant l'initiation du traitement et à intervalles réguliers (ex : une</p>	<p>Patients ayant reçu précédemment des anthracyclines ou une radiothérapie du thorax peuvent présenter un risque plus important de diminution de FEVG, il faut bien évaluer le risque cardiaque avant administration.</p> <p>Incidence plus élevée chez les</p>

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

	<p>fois pendant le traitement néoadjuvant et toutes les 12 semaines en situation adjuvante ou métastatique).</p> <p>Interrompre le Perjeta® et le trastuzumab pendant au moins 3 semaines, SI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques et symptômes suggérant une ICC (arrêt du Perjeta® si une IC symptomatique est confirmée), - Dans le cas d'un cancer du sein métastatique : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de FEVG à une valeur < 40 %, - FEVG de 40 % à 45 % associée à une diminution ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale. - Réintroduction possible si amélioration de la FEVG >45 % ou de 40-45% associée à une différence <10 points par rapport aux valeurs initiales. - Dans le cas d'un cancer du sein précoce : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la FEVG à une valeur < 50 % associée à une diminution ≥ 10 points par rapport aux valeurs initiales, - Réintroduction possible si amélioration de la FEVG ≥50 % ou une différence <10 points par rapport aux valeurs initiales. 	<p>patients traités par Perjeta® en association au trastuzumab et à une chimiothérapie comparée au trastuzumab en association à une chimiothérapie.</p> <p>Si FEVG pas améliorée ou détériorée, l'arrêt du traitement par Perjeta® doit être sérieusement envisagé, à moins que les bénéfices individuels attendus pour le patient ne soient supérieurs aux risques encourus.</p>
Réactions liées à la perfusion	<ul style="list-style-type: none"> -Surveillance étroite pendant et durant 60 minutes après la 1^{ère} perfusion, ainsi que pendant et durant 30 à 60 minutes après les perfusions suivantes - Si réaction : Diminution vitesse de perfusion ou interruption du traitement et mise en place de traitements appropriés. Evaluation et surveillance étroite. <p>Si réactions sévères interruption définitive à envisager</p>	
Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques	<p>Surveillance étroite</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARRET du traitement si réaction sévère - Interruption définitive si réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) de grade 4, bronchospasme ou syndrome de détresse respiratoire aiguë. - CONTRE INDICATION chez patients avec hypersensibilité connue au pertuzumab 	<p>Des médicaments pour traiter ces réactions, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate</p>
Neutropénies fébriles	<p>Risque plus important de neutropénie fébrile, en particulier durant les 3 premiers cycles de traitement</p>	<p>L'incidence plus élevée de neutropénie fébrile chez les patients traités peut être associée à l'incidence plus élevée de mucite et de diarrhée chez ces</p>

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

		mêmes patients. Un traitement symptomatique d'une mucite et d'une diarrhée doit être envisagé.
Diarrhées sévères	Traiter la diarrhée selon les pratiques et recommandations en vigueur. Une prise en charge précoce avec du lopéramide, une réhydratation hydro-électrolytique doit être envisagée, en particulier chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée.	Incidence plus fréquente durant l'administration concomitante d'un traitement à base de taxane. Les patients âgés (≥ 65 ans) présentent un risque plus élevé de diarrhée, comparé à des patients plus jeunes (< 65 ans).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES Source EMA/EPAR

Pas d'interaction cliniquement pertinente observée.

FECONDITE GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le [19/06/2020](#).

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
CONTRACEPTION	Femmes en âge de procréer : contraception efficace pendant le traitement par Perjeta® et pendant 6 mois après la dernière dose .	
GROSSESSE	Non recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.	Chez l'animal : toxicité sur la reproduction.
ALLAITEMENT	Interrompre l'allaitement ou le traitement / fonction du bénéfice/risque pour l'enfant ou pour la femme.	Passage des IgG dans le lait maternel. Risque potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nourrisson inconnus.
FERTILITE	Chez l'animal : Aucune étude spécifique de fécondité menée. Aucune conclusion définitive ne peut être formulée sur un effet délétère sur les organes reproducteurs mâles (études de toxicité à dose répétée chez le singe cynomolgus). Aucun effet délétère observé chez le singe cynomolgus femelle sexuellement mature.	

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

**Classe pharmaco thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,
Code ATC : L01XC13**

MAJ 06/2020 EXTRAITS RCP - Source : EMA /EPAR [rév 18 du 08/06/2020](#)

Anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Inhibition de l'activation des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation (MAP kinase et PI3K), ce qui conduit à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose. De plus, médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- Réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale
- Traitement des patients ayant un **statut tumoral HER2 positif**, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée.

POSOLOGIE et MODALITES d'ADMINISTRATION

Population	Posologie/voie d'administration	Surveillance particulière/commentaire
K sein métastatique	<p>Pertuzumab Dose de charge = 840 mg en perfusion IV en 60 minutes suivie Dose d'entretien = 420 mg toutes les 3 semaines en perfusion IV de 30 à 60 mn. Perfusion IV. NE PAS ADMINISTRER en injection rapide ou bolus IV</p>	<p>Traitemen jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable même en cas d'arrêt du traitement par le docétaxel.</p> <p>3 à 6 cycles</p> <p>Les médicaments associés doivent être administrés de façon séquentielle et ne doivent pas être mélangés dans la même poche pour perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perjeta® et le trastuzumab peuvent être administrés dans n'importe quel ordre. - Lorsque le patient reçoit un taxane, celui-ci doit être administré après Perjeta® et le trastuzumab. - Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracyclines, Perjeta® et le trastuzumab doivent être administrés après l'administration de la totalité du traitement à base d'anthracycline. - Une période d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée après chaque perfusion de Perjeta® et avant le début des perfusions suivantes de trastuzumab ou de chimiothérapie.
K sein néoadjuvant ¹		
K sein adjuvant ¹		<p>Durée de traitement : un an (jusqu'à 18 cycles ou jusqu'à rechute de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable)</p>

¹ SMR insuffisant → pas d'agrément aux collectivités.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

❖ **Adaptations posologiques :**

Oubli ou retard de dose	<p>Si délai entre 2 perfusions consécutives est < à 6 semaines, la dose de 420 mg de Perjeta® doit être administrée dès que possible, sans tenir compte de la prochaine dose planifiée</p> <p>Si délai entre 2 perfusions consécutives est ≥ à 6 semaines, la dose de charge initiale de 840 mg de Perjeta® doit être à nouveau administrée en perfusion IV de 60 minutes, suivie toutes les 3 semaines d'une dose d'entretien de 420 mg, administrée sur une période de 30 à 60 minutes</p>	
Modification de dose	<p>Diminution de dose de Perjeta® non recommandée.</p> <p>Si arrêt trastuzumab → arrêt Perjeta® Si arrêt docétaxel → poursuite de Perjeta® et trastuzumab possible jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable en situation métastatique.</p>	<p>Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie → surveillance étroite. Pour Docétaxel voir RCP</p>
Patients âgés	Aucune adaptation posologique requise	<p>Incidence plus élevée des EI suivants chez les patients ≥65 ans : diminution de l'appétit, anémie, perte de poids, asthénie, dysgueusie, neuropathie périphérique, hypomagnésémie et diarrhée. Données limitées chez les patients >75 ans.</p>
Insuffisance rénale (IR)	<p>IR légère ou modérée : aucune adaptation posologique requise. IR sévère : aucune recommandation de dose ne peut être faite (données PK limitées).</p>	Données limitées
Insuffisance hépatique (IH)	Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.	Absence d'étude

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

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

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
Dysfonction ventriculaire gauche (incluant l'insuffisance cardiaque congestive (ICC))	<p>Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 50% (K. sein métastatique) - ≥ 55% (K. sein précoce) - ≥ 50% (K. sein précoce après administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant) <p>Evaluer la FEVG avant l'initiation du traitement et à intervalles réguliers (ex : une</p>	<p>Patients ayant reçu précédemment des anthracyclines ou une radiothérapie du thorax peuvent présenter un risque plus important de diminution de FEVG, il faut bien évaluer le risque cardiaque avant administration.</p> <p>Incidence plus élevée chez les</p>

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

	<p>fois pendant le traitement néoadjuvant et toutes les 12 semaines en situation adjuvante ou métastatique).</p> <p>Interrompre le Perjeta® et le trastuzumab pendant au moins 3 semaines, SI :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques et symptômes suggérant une ICC (arrêt du Perjeta® si une IC symptomatique est confirmée), - Dans le cas d'un cancer du sein métastatique : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de FEVG à une valeur < 40 %, - FEVG de 40 % à 45 % associée à une diminution ≥ 10 % par rapport à la valeur initiale. - Réintroduction possible si amélioration de la FEVG >45 % ou de 40-45% associée à une différence <10 points par rapport aux valeurs initiales. - Dans le cas d'un cancer du sein précoce : <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la FEVG à une valeur < 50 % associée à une diminution ≥ 10 points par rapport aux valeurs initiales, - Réintroduction possible si amélioration de la FEVG ≥50 % ou une différence <10 points par rapport aux valeurs initiales. 	<p>patients traités par Perjeta® en association au trastuzumab et à une chimiothérapie comparée au trastuzumab en association à une chimiothérapie.</p> <p>Si FEVG pas améliorée ou détériorée, l'arrêt du traitement par Perjeta® doit être sérieusement envisagé, à moins que les bénéfices individuels attendus pour le patient ne soient supérieurs aux risques encourus.</p>
Réactions liées à la perfusion	<ul style="list-style-type: none"> -Surveillance étroite pendant et durant 60 minutes après la 1^{ère} perfusion, ainsi que pendant et durant 30 à 60 minutes après les perfusions suivantes - Si réaction : Diminution vitesse de perfusion ou interruption du traitement et mise en place de traitements appropriés. Evaluation et surveillance étroite. <p>Si réactions sévères interruption définitive à envisager</p>	
Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques	<p>Surveillance étroite</p> <ul style="list-style-type: none"> - ARRET du traitement si réaction sévère - Interruption définitive si réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) de grade 4, bronchospasme ou syndrome de détresse respiratoire aiguë. - CONTRE INDICATION chez patients avec hypersensibilité connue au pertuzumab 	<p>Des médicaments pour traiter ces réactions, ainsi qu'un équipement d'urgence, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate</p>
Neutropénies fébriles	<p>Risque plus important de neutropénie fébrile, en particulier durant les 3 premiers cycles de traitement</p>	<p>L'incidence plus élevée de neutropénie fébrile chez les patients traités peut être associée à l'incidence plus élevée de mucite et de diarrhée chez ces</p>

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PERTUZUMAB

Nom commercial :

PERJETA®

OMEDIT IDF 2020

Version : 10

Création : Décembre 2013

Révision : Juin 2020

		mêmes patients. Un traitement symptomatique d'une mucite et d'une diarrhée doit être envisagé.
Diarrhées sévères	Traiter la diarrhée selon les pratiques et recommandations en vigueur. Une prise en charge précoce avec du lopéramide, une réhydratation hydro-électrolytique doit être envisagée, en particulier chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée.	Incidence plus fréquente durant l'administration concomitante d'un traitement à base de taxane. Les patients âgés (≥ 65 ans) présentent un risque plus élevé de diarrhée, comparé à des patients plus jeunes (< 65 ans).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES Source EMA/EPAR

Pas d'interaction cliniquement pertinente observée.

FECONDITE GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le [19/06/2020](#).

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
CONTRACEPTION	Femmes en âge de procréer : contraception efficace pendant le traitement par Perjeta® et pendant 6 mois après la dernière dose .	
GROSSESSE	Non recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.	Chez l'animal : toxicité sur la reproduction.
ALLAITEMENT	Interrompre l'allaitement ou le traitement / fonction du bénéfice/risque pour l'enfant ou pour la femme.	Passage des IgG dans le lait maternel. Risque potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nourrisson inconnus.
FERTILITE	Chez l'animal : Aucune étude spécifique de fécondité menée. Aucune conclusion définitive ne peut être formulée sur un effet délétère sur les organes reproducteurs mâles (études de toxicité à dose répétée chez le singe cynomolgus). Aucun effet délétère observé chez le singe cynomolgus femelle sexuellement mature.	