

MONOGRAPHIE
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
DESTINÉS AUX PATIENTS

PrHerzuma®

Trastuzumab pour injection

Poudre à diluer (440 mg/fiole) pour la préparation d'une solution pour perfusion intraveineuse
Poudre à diluer (150 mg/fiole) pour la préparation d'une solution pour perfusion intraveineuse

Norme reconnue

Antinéoplasique

Fabriqué par :
Celltrion Healthcare Co., Ltd.,
19 Academy-ro 51 beon-Gil,
Yeonsu-gu Incheon, Corée du
Sud 22014

Date de l'approbation initiale :
3 septembre 2019

Date de révision :
16 avril 2021

Distribué par :
Teva Canada Limitée
Toronto (Ontario) M1B 2K9

Numéro de contrôle de la présentation : 237674
PrHerzuma® est une marque déposée de Celltrion Healthcare Co., Ltée

PRINCIPALES MODIFICATIONS RÉCENTES APPORTÉES L'ÉTIQUETTE
S.O.

TABLE DES MATIÈRES

PRINCIPALES MODIFICATIONS RÉCENTES APPORTÉES L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.3 Administration.....	9
4.4 Reconstitution.....	9
4.5 Dose manquée	11
5 SURDOSAGE	12
6 FORME PHARMACEUTIQUE, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 DESCRIPTION	13
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
8.1 Populations particulières.....	27
8.1.1 Femmes enceintes.....	28
8.1.2 Allaitement.....	28
8.1.3 Enfants	29
8.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	29
9 EFFETS INDÉSIRABLES	29
9.1 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques	30
9.2 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	65
9.3 Manifestations indésirables survenues après la commercialisation.....	70
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	71
10.1 Sommaire	71
10.2 Interaction médicament-médicament	71
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	71
11.1 Mode d'action	71
11.2 Pharmacocinétique	72
12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	74
13 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	74
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	75
14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	75

15	ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS	76
	15.1 Plan des essais comparatifs et paramètres démographiques	76
	15.2 Résultats des essais comparatifs.....	78
	15.2.1 Études comparatives de biodisponibilité.....	78
	15.2.1.1 Pharmacocinétique	78
	15.2.2 Innocuité et efficacité comparatives	78
	15.2.2.1 Efficacité.....	78
	15.2.2.2 Innocuité.....	79
	15.2.2.3 Immunogénicité	79
16	ÉTUDE COMPARATIVE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET DE TOXICOLOGIE	80
	16.1 Pharmacodynamique non clinique comparative	80
	16.2 Toxicologie comparative	80
17	ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	80
18	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE	100
19	MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE	109
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	110
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	118

HERZUMA® (trastuzumab) est un médicament biosimilaire à HERCEPTIN®.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications ont été accordées sur la base de la similarité entre HERZUMA® et le médicament biologique de référence HERCEPTIN®.

- **Cancer du sein au stade précoce**

HERZUMA® (trastuzumab) est indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, en présence d'une surexpression de HER2 et d'un indice ECOG de 0 à 1,

- à la suite d'une chirurgie ou d'une chimiothérapie;
- à la suite d'une chimiothérapie d'adjuvant composée de doxorubicine et de cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel;
- en association avec une chimiothérapie d'adjuvant composée de docétaxel et de carboplatine.

Pour plus de renseignements sur les critères d'inclusion aux études cliniques sur le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, d'après le système de classification TNM (tumeur, atteinte ganglionnaire, métastases), veuillez consulter la partie II : Essais cliniques – Médicament biologique de référence.

D'après l'analyse des données de l'essai HERA, le bienfait du traitement adjuvant par le trastuzumab chez les patientes à faible risque n'ayant pas reçu de chimiothérapie d'adjuvant n'a pas été établi. L'efficacité et l'innocuité comparatives entre les différents schémas chimiothérapeutiques (à savoir administration concomitante ou séquentielle, chimiothérapie à base d'anthracycline ou sans anthracycline) n'ont pas été étudiées.

- **Cancer du sein métastatique (CSM)**

HERZUMA® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, en présence d'un degré élevé de surexpression de HER2.

Les avantages du traitement avec le trastuzumab chez les patients qui ne surexpriment pas HER2 (degré de surexpression de HER2 de 0, tel que défini par un essai immunohistochimique [IHC] validé) ou qui présentent une surexpression de niveau inférieur (degré de surexpression de 1+ tel que défini par un essai IHC validé) et le sous-groupe de patients ayant un degré de surexpression de HER2 de 2+ tel que défini par un essai IHC validé, qui correspond à un score de 1+ dans la méthode expérimentale utilisée dans les essais cliniques) ne sont pas clairs (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sélection des patients/tests diagnostiques**).

HERZUMA® peut être administré en association avec pertuzumab et le docétaxel pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein métastatique HER2+ n'ayant jamais reçu de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie contre le cancer métastatique. Pour plus de renseignements sur l'emploi de HERZUMA® en association avec pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie de pertuzumab.

- **Cancer gastrique métastatique (CGM)**

HERZUMA[®], en association avec la capécitabine ou le 5-fluorouracile i.v. et le cisplatine, est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction œso-gastrique métastatique, HER2-positif, n'ayant pas reçu de traitement anticancéreux préalable pour leur maladie métastatique.

HERZUMA[®] ne doit être administré qu'aux patients atteints d'un cancer gastrique métastatique en présence d'une surexpression de HER2 définie par un score IHC 2+ confirmé par FISH+, ou un score IHC 3+ déterminé par une méthode précise et validée.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de HERZUMA[®] n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans).

1.2 Personnes âgées

Les données cliniques signalées ne sont pas adéquates pour déterminer si les patients plus âgés répondent au traitement par HERZUMA[®] différemment des patients plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- HERZUMA[®] (trastuzumab) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout ingrédient du produit, y compris les ingrédients non médicinaux et les constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section Forme pharmaceutique, teneur, composition et conditionnement.
- Avant d'administrer HERZUMA[®] en association avec pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Il existe un risque d'erreur de médication pour HERZUMA[®] (trastuzumab) et KADCYLA[®] (trastuzumab emtansine). Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien HERZUMA[®] (trastuzumab) et non KADCYLA[®] (trastuzumab emtansine). L'ordonnance de HERZUMA[®] doit indiquer à la fois sa marque et sa dénomination commune (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Cardiotoxicité

L'administration de HERZUMA[®] (trastuzumab) peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée avec le traitement par trastuzumab et une chimiothérapie qu'avec la chimiothérapie seule. On a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le

docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus nette lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. Dans le cas du traitement du CSM, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patientes qui avaient reçu le trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et du cyclophosphamide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

La fonction du ventricule gauche de tous les patients doit être évaluée avant et pendant le traitement par HERZUMA® (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Réactions liées à la perfusion; toxicité pulmonaire

L'administration de HERZUMA® peut produire de graves réactions à la perfusion et une toxicité pulmonaire. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été signalés. Dans la plupart des cas, les symptômes sont apparus pendant l'administration du trastuzumab ou dans les 24 heures ayant suivi la fin de la perfusion. Il y a lieu d'arrêter la perfusion de HERZUMA® chez les patients qui présentent une dyspnée ou une hypotension significative sur le plan clinique. Il faut surveiller ces patients jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes. Il faut arrêter d'administrer HERZUMA® en cas de réactions à la perfusion se manifestant par une anaphylaxie, un œdème de Quincke, une pneumonie interstitielle ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Toxicité embryo-fœtale

L'exposition à HERZUMA® pendant la grossesse peut entraîner une altération de la croissance des reins et/ou de la fonction rénale du fœtus entraînant un oligoamnios et une séquence oligoamnios se manifestant par une hypoplasie pulmonaire, des anomalies squelettiques, un retard de croissance intra-utérine et une mort néonatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il existe un risque d'erreur de médication pour HERZUMA® (trastuzumab) et KADCYLA® (trastuzumab emtansine). Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin d'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien HERZUMA® et non KADCYLA®. En outre, s'assurer que la dose recommandée de HERZUMA® est administrée (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).

L'ordonnance de HERZUMA® doit indiquer à la fois sa marque et sa dénomination commune. Ne pas substituer HERZUMA® à KADCYLA® (trastuzumab emtansine) ni l'inverse.

Avant d'administrer HERZUMA® en association avec pertuzumab et le docétaxel pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2+, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet, notamment les sections sur l'ajustement posologique, la séquence d'administration des agents et la durée du traitement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Cancer du sein au stade précoce

Administration toutes les trois semaines : La dose d'attaque recommandée est de 8 mg/kg de HERZUMA® (trastuzumab) administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de HERZUMA® administrée toutes les trois semaines suivantes, administrée par perfusions sur environ 90 minutes. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose suivante peut être administrée par perfusion durant 30 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux** (voir Préparation en vue de l'administration).

Administration hebdomadaire : Pour le schéma hebdomadaire, la dose d'attaque recommandée de HERZUMA® est de 4 mg/kg, suivie de 2 mg/kg toutes les semaines.

Pour la posologie en association avec une chimiothérapie, voir la section Essais cliniques – Médicament biologique de référence.

Cancer du sein métastatique (CSM)

Administration hebdomadaire : La dose d'attaque recommandée de HERZUMA® est de 4 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien hebdomadaire recommandée est de 2 mg/kg de HERZUMA®, qui peut être administrée par perfusion de 30 minutes si la dose d'attaque initiale a été bien tolérée. HERZUMA® peut être administré en externe. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux** (voir Préparation en vue de l'administration).

Cancer gastrique métastatique (CGM)

Administration toutes les trois semaines : La dose d'attaque recommandée de HERZUMA® est de 8 mg/kg administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg de HERZUMA® administrée trois semaines plus tard, puis une nouvelle dose de 6 mg/kg administrée à trois semaines d'intervalle par perfusion durant 90 minutes environ. Si la dose précédente a été bien tolérée, la dose suivante peut être administrée par perfusion durant 30 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus** (voir Préparation en vue de l'administration).

Durée du traitement

Dans les essais cliniques sur le CSM ou le cancer gastrique métastatique, les patients ont été traités avec le trastuzumab jusqu'à la progression de la maladie. Les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce doivent être traitées pendant un an ou jusqu'à la survenue d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité cardiaque inacceptable, selon la première occurrence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire). Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patientes atteintes d'un CSP (voir Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Cancer du sein au stade précoce, Essai HERA).

Réduction de la dose

Aucune diminution n'a été apportée à la dose de trastuzumab au cours des essais cliniques. On peut poursuivre le traitement par HERZUMA® durant les périodes de myélosuppression réversible provoquée par la chimiothérapie, mais on doit rechercher attentivement les complications de la neutropénie pendant ces périodes. Observer les directives concernant la réduction ou la stabilisation de la dose de chimiothérapie.

Le tableau 1 décrit les critères pour l'arrêt définitif du trastuzumab en cas de dysfonction cardiaque dans les études pivots sur le traitement adjuvant du cancer du sein.

Tableau 1 Critères pour l'arrêt définitif du trastuzumab en cas de dysfonction cardiaque dans les études pivots sur le traitement adjuvant du cancer du sein

ÉTUDE	En cas d'ICC symptomatique	Si le traitement est suspendu en raison d'une diminution asymptomatique de la FEVG (selon l'algorithme utilisé dans chaque protocole d'étude)
HERA	Nécessaire	Nécessaire si le trastuzumab est suspendu pendant 2 cycles successifs
NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006	Nécessaire	Nécessaire si le trastuzumab est suspendu pendant 2 cycles consécutifs ou pendant 3 cycles intermittents; l'investigateur pouvait choisir d'arrêter définitivement plus tôt

Suspension d'une dose

Surveillance de la fonction cardiaque (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, cardiotoxicité)

Tableau 2 Recommandations pour la poursuite ou l'arrêt du traitement par HERZUMA® chez les patientes asymptomatiques en fonction des mesures en série de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)^a (adapté des lignes directrices consensuelles canadiennes*)

Lien entre la FEVG et la LIN	Diminution asymptomatique de la FEVG par rapport au début de l'étude		
	≤ 10 points de pourcentage	10–15 points de pourcentage	≥ 15 points de pourcentage
Dans les limites radiologiques normales de l'établissement	Continuer HERZUMA®	Continuer HERZUMA®	Arrêter HERZUMA® et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines
De 1 à 5 points de pourcentage sous la LIN	Continuer HERZUMA® ^b	Arrêter HERZUMA® et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^{b, c}	Arrêter HERZUMA® et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^{c, d}
≥ 6 points de pourcentage sous la LIN	Continuer HERZUMA® et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^d	Arrêter HERZUMA® et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^{c, d}	Arrêter HERZUMA® et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 semaines ^{c, c}

^a Selon le protocole de l'étude NSABP B-31. Modifié pour inclure des recommandations relatives à la consultation en cardiologie ou le traitement de la dysfonction cardiaque (ou les deux), le cas échéant, comme indiqué dans les notes de bas de page subséquentes.

^b Envisager une évaluation cardiaque et l'instauration d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

^c Après deux doses suspendues, envisager l'arrêt définitif de HERZUMA®.

^d Amorcer un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et aiguiller vers un cardiologue.

LIN = limite inférieure de la normale; MUGA = multiple-gated acquisition scan.

* Source : Mackey JR, Clemons M, Côté MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol.* 2008 Jan;15 (1) : 24-35.

Pour connaître la fréquence de la surveillance cardiaque, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité.

Santé Canada n'a pas autorisé une indication dans la population pédiatrique (voir Indications).

4.3 Administration

Administration hebdomadaire : HERZUMA® peut être administré en externe à raison de 4 mg/kg par perfusion intraveineuse (dose d'attaque) pendant 90 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux.** Il y a lieu de vérifier que les patientes ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion. Des réactions indésirables graves aux perfusions de trastuzumab – notamment dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, diminution de la saturation en oxygène et détresse respiratoire – ont été signalées dans de rares occasions (voir aussi RÉACTIONS INDÉSIRABLES). L'interruption de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut recommencer la perfusion après l'atténuation des symptômes.

Si la première perfusion est bien tolérée, on peut ensuite administrer des doses de 2 mg/kg de HERZUMA® par semaine durant 30 minutes (voir Dose recommandée et ajustement posologique). Vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Administration toutes les trois semaines : HERZUMA® peut être administré en externe à raison de 8 mg/kg par perfusion intraveineuse (dose d'attaque) pendant 90 minutes. **Ne pas administrer par injection dans la tubulure intraveineuse ni sous forme de bolus intraveineux.** Il y a lieu de vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). L'interruption de la perfusion pourrait aider à maîtriser ces symptômes. On peut recommencer la perfusion après l'atténuation des symptômes.

Si la première perfusion est bien tolérée, on peut ensuite administrer des doses de 6 mg/kg de HERZUMA® durant 30 minutes, à intervalles de 3 semaines (voir Dose recommandée et ajustement posologique). Vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Ne pas mélanger ni diluer HERZUMA® avec d'autres médicaments. Éviter d'administrer ou de mélanger les perfusions de HERZUMA® avec une solution de dextrose.

Purger la ligne intraveineuse après chaque dose avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP.

4.4 Reconstitution

Tableau 3 Reconstitution

Taille de la fiole	Volume de diluant à être ajouté à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
440 mg/fiole	20 mL d'eau bactériostatique pour injection	21 mL	21 mg/mL de trastuzumab
150 mg/fiole	7.2 mL d'eau stérile pour injection	7,4 mL	21 mg/mL de trastuzumab

Préparation en vue de l'administration

Observer les conditions d'asepsie.

440 mg/fiole

Reconstituer chaque fiole de HERZUMA® avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %, pour obtenir une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab. Tout de suite après la reconstitution avec l'eau bactériostatique pour injection, inscrire sur l'étiquette (à la suite de « Ne pas utiliser après ») la date de péremption correspondant à un délai de 28 jours après la reconstitution.

Si le patient a une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, utiliser de l'eau stérile pour injection pour reconstituer HERZUMA® (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). **Les fioles de HERZUMA® qui ont été reconstituées au moyen d'eau stérile pour injection doivent être utilisées immédiatement et toute portion non utilisée doit être jetée. L'emploi d'autres solvants pour la reconstitution est à éviter.**

150 mg/fiole

Reconstituer chaque fiole de HERZUMA® avec 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie), pour obtenir une solution unidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et toute portion non utilisée doit être jetée.

HERZUMA® doit être manipulé avec précaution durant la reconstitution. Si on remue trop la solution reconstituée ou si trop de mousse se forme durant la reconstitution, on risque d'avoir de la difficulté à prélever de la fiole de HERZUMA® la quantité nécessaire.

Reconstitution :

440 mg/fiole

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 20 mL d'eau bactériostatique pour injection dans la fiole contenant HERZUMA® lyophilisé, en dirigeant le jet dans le lyophilisat.
2. Remuer délicatement la fiole d'un mouvement circulaire pour faciliter la reconstitution.
Ne pas agiter.

150 mg/fiole

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) dans la fiole contenant HERZUMA® lyophilisé, en dirigeant le jet dans le lyophilisat.
2. Remuer délicatement la fiole d'un mouvement circulaire pour faciliter la reconstitution.
Ne pas agiter.

Il n'est pas rare qu'une mousse légère se forme au moment de la reconstitution. Laisser reposer la fiole pendant environ 5 minutes. HERZUMA® reconstitué produit une solution incolore à jaune pâle translucide qui ne doit présenter pratiquement aucune particule visible.

Déterminer le volume (en mL) de solution de HERZUMA® nécessaire :

Administration hebdomadaire : en fonction d'une dose d'attaque de 4 mg de trastuzumab par kg de poids ou d'une dose d'entretien de 2 mg par kg de poids.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{[\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg d'attaque OU 2 mg/mL comme dose d'entretien)]}{21 \text{ mg/mL (concentration de la solution reconstituée)}}$$

Administration toutes les trois semaines : en fonction d'une dose d'attaque de 8 mg de trastuzumab par kg de poids ou d'une dose d'entretien de 6 mg de trastuzumab par kg de poids administrée toutes les trois semaines.

$$\text{Volume (mL)} = \frac{[\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg d'attaque OU 6 mg/mL comme dose d'entretien)]}{21 \text{ mg/mL (concentration de la solution reconstituée)}}$$

Prélever le volume approprié de solution de la fiole et le verser dans un sac à perfusion contenant 250 mL de chlorure de sodium à 0,9 % USP. **Ne pas utiliser une solution de dextrose (5 %)** puisque celui-ci provoque l'agrégation de la protéine. Pour bien mélanger la solution et éviter que de la mousse ne se forme, inverser doucement le sac. La préparation reconstituée est une solution transparente incolore à jaune pâle. Inspecter visuellement les produits pour administration parentérale afin de vérifier l'absence de particule et de coloration avant l'administration. Aucune incompatibilité n'a été observée entre HERZUMA® et le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène ou le polypropylène des sacs à perfusion.

4.5 Dose manquée

Administration hebdomadaire : S'il y a un retard d'une semaine ou moins dans l'administration de la dose de HERZUMA®, il faut administrer la dose d'entretien habituelle de trastuzumab (2 mg/kg) le plus tôt possible (sans attendre le prochain cycle prévu). Les doses d'entretien subséquentes de 2 mg/kg doivent ensuite être administrées 7 jours plus tard, selon le calendrier hebdomadaire.

S'il y a un retard de plus d'une semaine dans l'administration de la dose de HERZUMA®, une nouvelle dose d'attaque doit être administrée (4 mg/kg pendant 90 minutes environ) le plus tôt possible. Les doses d'entretien subséquentes de 2 mg/kg doivent ensuite être administrées 7 jours plus tard, selon le calendrier hebdomadaire.

Administration toutes les trois semaines : S'il y a un retard d'une semaine ou moins dans l'administration de la dose de HERZUMA®, il faut administrer la dose d'entretien habituelle de trastuzumab (6 mg/kg) le plus tôt possible (sans attendre le prochain cycle prévu). Les doses d'entretien subséquentes de 6 mg/kg doivent ensuite être administrées 21 jours plus tard, selon le calendrier de 3 semaines.

S'il y a un retard de plus d'une semaine dans l'administration de la dose de HERZUMA®, une nouvelle dose d'attaque doit être administrée (8 mg/kg pendant 90 minutes environ) le plus tôt possible. Les doses d'entretien subséquentes de 6 mg/kg doivent ensuite être administrées 21 jours plus tard, selon le calendrier de 3 semaines.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé durant les essais cliniques chez l'humain. Des doses uniques supérieures à 500 mg (10 mg/kg) n'ont pas fait l'objet d'études.

Vérifier que la dose recommandée de HERZUMA® (trastuzumab) est administrée et NON la dose de KADCYLA® (trastuzumab emtansine). Pour plus de renseignements sur le risque de surdosage de KADCYLA® en raison d'une erreur de médication, voir la monographie de KADCYLA®.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORME PHARMACEUTIQUE, TENEUR, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4 Forme pharmaceutique, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, teneur, composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion i. v.	Poudre lyophilisée pour reconstitution 440 mg trastuzumab/fiole 150 mg trastuzumab/fiole	L-histidine, chlorhydrate de L-histidine, polysorbate 20, α , α -tréhalose dihydraté. Remarque : L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec HERZUMA® 440 mg/fiole contient de l'alcool benzylique à 1,1 % (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'eau stérile pour injection pour la dilution du 150 mg trastuzumab/fiole n'est pas fournie

Composition :

HERZUMA® (trastuzumab) est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune pâle, sans agent de conservation, pour administration intraveineuse.

440 mg/fiole

Chaque fiole de HERZUMA® contient 440 mg de trastuzumab, 6,4 mg de L-histidine, 9,9 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 1,8 mg de polysorbate 20 et 879 mg d' α , α -tréhalose dihydraté. La reconstitution avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation, donne une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab, à un pH avoisinant 6.

150 mg/fiole

Chaque fiole de HERZUMA® contient 150 mg de trastuzumab, 2,2 mg de L-histidine, 3,4 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 0,6 mg de polysorbate 20 et 299,6 mg d' α , α -tréhalose dihydraté. La reconstitution avec 7,2 mL d'eau bactériostatique pour injection (fiole fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation, donne une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab, à un pH avoisinant 6.

Présentation :

440 mg/fiole

HERZUMA® est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée contenant 440 mg de trastuzumab par fiole scellée sous vide.

L'eau bactériostatique pour injection est fournie dans des fioles de 20 mL sous forme de solution stérile contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation antimicrobien.

Chaque emballage contient une fiole de 440 mg de HERZUMA® et une fiole de 20 mL d'eau bactériostatique pour injection, contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %.

150 mg/fiole

HERZUMA® est offert sous forme de poudre stérile lyophilisée contenant 150 mg de trastuzumab par fiole scellée sous vide.

Chaque emballage contient une fiole de 150 mg de HERZUMA®.

7 DESCRIPTION

HERZUMA® (trastuzumab) est un médicament biosimilaire à HERCEPTIN®. Il se compose d'un anticorps monoclonal humanisé d'immunoglobuline G1 (IgG1) qui se lie sélectivement avec une forte affinité pour les domaines extracellulaires (DPE) du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2).

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré sur les mises en garde et précautions importantes situé au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé

Généralités

Le traitement par HERZUMA® devrait être mis en route uniquement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

Avant d'administrer HERZUMA® en association avec pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet

Pour faciliter le retraçage des produits médicinaux biologiques, le nom commercial du produit administré et le numéro de lot doivent être clairement consignés dans le dossier du patient.

Cancer du sein au stade précoce

L'innocuité de différentes associations chimiothérapeutiques administrées avant le traitement par trastuzumab n'a pas été évaluée séparément dans l'essai HERA. Les données présentées dans la monographie reflètent l'innocuité et l'efficacité d'un traitement par trastuzumab pour la durée recommandée d'un an.

Alcool benzylique : La présence d'alcool benzylique comme agent de conservation dans l'eau bactériostatique pour injection a été associée à des effets toxiques chez les nouveau-nés et les

enfants jusqu'à l'âge de trois ans. Si on sait qu'une patiente est hypersensible à l'alcool benzylique (l'agent de conservation contenu dans l'eau bactériostatique pour injection), on reconstituera HERZUMA® avec de l'eau stérile pour injection. **Utiliser immédiatement la solution de HERZUMA® reconstituée avec de l'eau stérile pour injection et jeter la fiole** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appareil cardiovasculaire

Cardiotoxicité : L'administration de HERZUMA® peut donner lieu à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque congestive. Dans le cas du traitement adjuvant, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée avec le traitement par trastuzumab et une chimiothérapie qu'avec la chimiothérapie seule. On a observé une augmentation de l'incidence de manifestations cardiaques symptomatiques et asymptomatiques lorsque le trastuzumab était administré avec une chimiothérapie à base d'anthracycline, comparativement à l'administration avec un schéma sans anthracycline associant le docétaxel et le carboplatine. L'incidence était plus nette lorsque le trastuzumab était administré de façon concomitante plutôt que séquentielle avec un taxane. En ce qui concerne le traitement du CSM, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patientes qui ont reçu du trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et le cyclophosphamide. Les données de pharmacovigilance montrent aussi que l'incidence de manifestations indésirables cardiaques était supérieure chez les patientes ayant déjà été exposées à des anthracyclines.

Étant donné que la demi-vie du trastuzumab calculée avec une méthode de pharmacocinétique de population avoisine 28,5 jours (IC à 95 % : 25,5-32,8 jours), le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant quelque 24 semaines (extrêmes : 22-28 semaines) après l'arrêt du traitement par HERZUMA®. Comme l'administration d'une anthracycline durant cette période pourrait donner lieu à un risque accru de dysfonction cardiaque, une évaluation approfondie des risques et des avantages potentiels de même qu'une surveillance cardiaque étroite sont recommandées. Dans la mesure du possible, les médecins devraient éviter de prescrire un traitement à base d'anthracyclines tant qu'il y a présence de trastuzumab dans la circulation sanguine du patient.

Les patientes qui reçoivent HERZUMA® soit comme composante d'un traitement adjuvant soit en traitement d'un CSM surexprimant HER2 pourraient présenter des signes et des symptômes de dysfonction cardiaque tels que dyspnée, augmentation de la toux, dyspnée nocturne paroxystique, œdème périphérique, bruit de galop S₃ ou réduction de la fraction d'éjection. La dysfonction cardiaque associée au traitement par HERZUMA® peut être grave et a été associée à une insuffisance cardiaque invalidante, à un décès et à un thrombus mural entraînant un accident vasculaire cérébral.

La fonction du ventricule gauche de tous les patients doit être évaluée avant et durant le traitement par HERZUMA®. Si la FEVG baisse de 10 points par rapport à la valeur initiale ou qu'elle devient inférieure à 50 %, il faut interrompre le traitement par HERZUMA® et mesurer de nouveau la FEVG dans les trois semaines environ qui suivent. Si celle-ci ne s'est pas améliorée ou qu'elle a continué à baisser, il faut envisager sérieusement l'arrêt définitif du traitement par HERZUMA®, sauf si l'on considère que les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques. L'interruption du traitement par HERZUMA® est fortement à envisager en cas de diminution cliniquement significative de la fonction ventriculaire gauche. Les bases scientifiques de la dysfonction cardiaque ont été étudiées de façon incomplète dans les études précliniques. Il faut être extrêmement prudent quand on traite des patients qui ont une dysfonction cardiaque préexistante et, dans les cas de cancer du sein au stade précoce, chez les patientes dont la

FEVG est inférieure ou égale à 55 %. Les candidates au traitement adjuvant par HERZUMA® pour un cancer du sein opérable ou métastatique, en particulier celles qui ont déjà été exposées à une anthracycline et au cyclophosphamide (AC), devraient être soumises à une évaluation cardiaque initiale approfondie, comprenant une anamnèse, un examen physique, un électrocardiogramme (ECG) et soit une échocardiographie en deux dimensions soit une ventriculographie isotopique (MUGA). Il faut bien peser les risques et les avantages avant de décider d'instaurer le traitement par HERZUMA®. Les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les trois mois pendant le traitement puis tous les six mois après l'arrêt du traitement, et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de HERZUMA®. Chez les patientes atteintes de cancer du sein précoce qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi une fois par année pendant un maximum de cinq ans après la dernière administration de HERZUMA®, ou plus longtemps si l'on observe une diminution continue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Une telle surveillance peut permettre de détecter la présence d'une dysfonction cardiaque. Il pourrait être utile de surveiller plus fréquemment (p. ex. toutes les 6-8 semaines) les cas de dysfonction cardiaque asymptomatique. Si la fonction ventriculaire gauche diminue constamment mais que le patient demeure asymptomatique, le médecin devrait envisager d'arrêter le traitement, sauf s'il juge que ses bienfaits l'emportent sur les risques.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît durant le traitement par HERZUMA®, elle doit être traitée au moyen des traitements classiques appropriés. L'interruption du traitement par HERZUMA® est fortement à envisager chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive cliniquement significative. Dans les essais cliniques sur le CSM, environ les deux tiers des patientes qui présentaient une dysfonction cardiaque ont été traités pour des symptômes cardiaques. La plupart ont répondu au traitement approprié (qui peut comprendre un ou plusieurs des agents suivants : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bêtabloquants, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou glucosides cardiotoniques), qui comportait souvent l'arrêt du traitement par trastuzumab. L'innocuité de la poursuite ou de la reprise de l'administration de trastuzumab chez les patientes ayant présenté auparavant une toxicité cardiaque n'a pas fait l'objet d'études prospectives.

Cancer du sein au stade précoce

HERZUMA® et les anthracyclines ne doivent pas être administrées en concomitance dans le cadre du traitement adjuvant.

Les facteurs de risque de manifestation cardiaque observés dans quatre études de grande envergure sur le traitement adjuvant comprenaient l'âge avancé (> 50 ans), la FEVG initiale faible ou une diminution de la FEVG (< 55 %), une FEVG faible avant ou après l'instauration du traitement par le paclitaxel, le traitement par trastuzumab et la prise antérieure ou concomitante d'antihypertenseurs. Chez les patientes qui ont reçu du trastuzumab après avoir terminé une chimiothérapie d'adjuvant, le risque de dysfonction cardiaque était associé à une dose cumulative d'anthracycline plus élevée avant l'instauration du trastuzumab et un indice de masse corporelle élevé (IMC > 25 kg/m²).

Dans le cas du cancer du sein au stade précoce, on ne dispose pas de données sur le rapport avantages/risques des patientes dont les critères sont énumérés ci-dessous, qui étaient exclues des essais HERA, JA (NSABP B-31 et NCCTG N9831) et BCIRG-006. De ce fait, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patientes qui présentent ce qui suit :

- Antécédents d'infarctus du myocarde (IM)
- Angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux;

- Antécédents d'ICC (classe II à IV de la NYHA) ou ICC actuelle;
- Autre cardiomyopathie;
- Arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux;
- Valvulopathie cardiaque cliniquement significative;
- Hypertension artérielle mal maîtrisée (hypertension contrôlée par un médicament standard admissible); et
- Épanchement péricardique cliniquement significatif.

L'innocuité de la poursuite ou de la reprise de l'administration de trastuzumab chez les patientes ayant présenté auparavant une toxicité cardiaque n'a pas fait l'objet d'études prospectives. Selon les comptes rendus de manifestations cardiaques, environ la moitié des cas s'étaient complètement résorbés au moment de l'analyse préliminaire. Veuillez consulter le Tableau 7 et le Tableau 8 ci-dessous.

Pour les patientes atteintes de cancer du sein précoce, les évaluations cardiaques comme celles qui ont été effectuées au départ doivent être répétées tous les trois mois pendant le traitement puis tous les six mois après l'arrêt du traitement, et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de HERZUMA®. Chez les patientes qui reçoivent une chimiothérapie à base d'anthracycline, il est recommandé de poursuivre le suivi une fois par année pendant un maximum de cinq ans après la dernière administration de HERZUMA®, ou plus longtemps si l'on observe une diminution continue de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG).

Un indice de suspicion clinique élevé est nécessaire pour arrêter le traitement en présence de symptômes cardio-pulmonaires. Il faut surveiller étroitement la fonction cardiaque chez tous les patients et administrer un traitement adéquat contre l'ICC, indépendamment de l'arrêt du traitement par HERZUMA®. Pour de l'information sur la poursuite ou l'abandon du traitement par HERZUMA® en fonction des évaluations périodiques de la FEVG au tableau 2, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Suspension de dose, suivi de la fonction cardiaque.

HERA

Dans l'essai HERA, on a effectué des tests de surveillance cardiaque (électrocardiogramme [ECG], fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG], signes et symptômes et questionnaire sur la fonction cardiaque) au début de l'étude et de façon périodique pendant toute la durée de l'étude. Le calendrier des évaluations cardiaques était le suivant : après 3 et 6 mois, puis tous les 6 mois par la suite jusqu'au mois 36 (3 ans après le début du traitement) et au mois 60 (5 ans après le début du traitement). De plus, on a mesuré la FEVG après 48 mois (4 ans après le début du traitement) et tous les 12 mois de la 6^e à la 10^e année de l'étude.

Lorsque le trastuzumab était administré après l'arrêt de la chimiothérapie d'adjuvant, on a observé, après un suivi médian allant jusqu'à 12 mois, une insuffisance cardiaque de classe III-IV de la NYHA chez 0,6 % des patientes dans le groupe recevant le traitement pendant un an.

Tableau 5 Nombres absolus et taux d'événements liés aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 12 mois)

Essai HERA	Observation n (%) N = 1708	Trastuzumab n (%) N = 1678
Principal critère d'évaluation cardiaque	1 (0,1 %)	10 (0,6 %)
Critère d'évaluation cardiaque secondaire	9 (0,5 %)	51 (3,0 %)
« Critères d'évaluation cardiaque » totaux	10 (0,6 %)	61 (3,6 %)

Tableau 6 Nombres absolus et taux d'événements liés aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans)

Essai HERA	Observation	Trastuzumab
	n (%) N = 1744	Traitement d'un an n (%) N = 1682
Principal critère d'évaluation cardiaque	2 (0,1 %)	14 (0,8 %)
Événements après 1 an	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Critère d'évaluation cardiaque secondaire	15 (0,9 %)	78 (4,6 %) (69 si on exclut les patientes ayant présenté un événement lié au principal critère d'évaluation)
Événements après 1 an	7 (0,4 %)	14 (0,8 %) (13 si on exclut les patientes ayant présenté un événement lié au principal critère d'évaluation)
« Critères d'évaluation cardiaque » totaux	17 (1,0 %)	83 (4,9 %)

Tableau 7 Délai médian avant le retour à la FEVG initiale/stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans) – Principal critère d'évaluation cardiaque

Essai HERA	Principal critère d'évaluation cardiaque	
	Observation (n = 2)	trastuzumab sur un an (n = 14)
Retour à la FEVG initiale	0	11 (79 %)
Délai médian avant le retour à la FEVG initiale	-	218 jours
Stabilisation de la FEVG	0	5 (36 %)

Tableau 8 Délai médian avant le retour à la FEVG initiale/stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans) – Critère d'évaluation cardiaque secondaire

Essai HERA	Critère d'évaluation cardiaque secondaire (excluant les patientes ayant présenté un événement lié au principal critère d'évaluation cardiaque)	
	Observation (n = 15)	trastuzumab sur un an (n = 69)
Retour à la FEVG initiale	10 (67 %)	60 (87 %)
Délai médian avant le retour à la FEVG initiale	189 jours	240 jours
Stabilisation de la FEVG	4 (27 %)	18 (26 %)

Une diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est définie comme une diminution absolue de la FEVG d'au moins 10 points par rapport à la FEVG initiale et à une valeur inférieure à 50 %, telle que mesurée par ventriculographie isotopique (MUGA) ou par échographie.

Le **principal critère d'évaluation cardiaque** était défini comme la survenue, à tout moment après la randomisation, mais avant l'administration de tout nouveau traitement pour une récurrence de la maladie, d'une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA, confirmée par un cardiologue, et une diminution significative de la FEVG ou un arrêt cardiaque.

Le **critère d'évaluation cardiaque secondaire** était défini comme une dysfonction cardiaque asymptomatique (classe I de la NYHA) ou symptomatique légère (classe II de la NYHA) avec une diminution significative de la FEVG. De plus, les manifestations qui ne répondaient pas aux critères d'évaluation cardiaques secondaires, mais qui, de l'avis du Comité consultatif cardiovasculaire, devaient être classées comme des critères d'évaluation cardiaque secondaires étaient aussi incluses.

Après un suivi médian de 3,6 ans, les incidences d'ICC grave, d'ICC symptomatique et d'au moins une diminution significative de la FEVG (diminution absolue d'au moins 10 % par rapport à la FEVG initiale et à moins de 50 %) après 1 an de traitement par trastuzumab étaient de 0,8 %, de 1,9 % et de 9,8 %, respectivement.

Après un suivi médian de 8 ans, l'incidence d'ICC grave (classes III et IV de la NYHA) dans le groupe ayant reçu du trastuzumab pendant un an était de 0,8 %, et le taux de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique légère et asymptomatique était de 4,6 %. Chez 20,8 % des patientes du groupe en observation et 32,0 % des patientes du groupe traité par trastuzumab pendant un an, les résultats d'au moins une évaluation de la FEVG étaient manquants. Pendant la période de suivi, jusqu'au mois 60, il manquait au moins une évaluation de la FEVG pour 18,0 % des patientes du groupe en observation et 17,9 % des patientes traitées par trastuzumab pendant un an.

La réversibilité de l'ICC grave (définie comme une séquence d'au moins deux valeurs de FEVG \geq 50 % après l'événement) était évidente chez 71,4 % des patientes traitées par trastuzumab. La réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche symptomatique légère et asymptomatique a été démontrée chez 79,5 % des patientes. Environ 17 % (14/83) des événements liés à un critère d'évaluation cardiaque se sont produits après la fin du traitement par trastuzumab dans le groupe ayant reçu cet agent pendant un an.

Analyse conjointe : NSABP B-31 et NCCTG N9831

Les manifestations indésirables cardiaques étaient définies dans les études B-31 et N9831 comme des manifestations cardiaques symptomatiques et des manifestations asymptomatiques liées à la FEVG. Les manifestations cardiaques symptomatiques ont été évaluées et confirmées par le comité d'examen des données cardiaques de chaque étude, et comprenaient la survenue d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique (avec des observations objectives et la confirmation par imagerie), le décès attribuable à des causes cardiaques (ICC, IM ou arythmie primaire confirmée) et le décès attribuable à une cause cardiaque probable (décès soudain sans étiologie documentée). Les manifestations asymptomatiques liées à la FEVG étaient définies comme une diminution absolue de la FEVG 10 %, à 55 % ou une diminution absolue de la FEVG de 5 % à moins de la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement. Dans l'étude B-31, 15,5 % des patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie ont abandonné le traitement par trastuzumab en raison d'une baisse asymptomatique de la FEVG (12,2 %), d'une insuffisance cardiaque congestive (ICC; 2,2 %) ou d'un diagnostic de maladie cardiaque autre qu'une ICC (1,1 %); aucun patient du groupe sous chimiothérapie seulement n'a abandonné le traitement pour ces raisons. Dans toutes les analyses, le taux de dysfonction cardiaque était plus élevé chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe recevant la chimiothérapie seule. De l'instauration du paclitaxel à l'évaluation à six mois, à neuf mois et à dix-huit mois, la variation moyenne de la FEVG était plus prononcée dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie (-4,2 %, -5,1 % et 3,1 % pour le groupe trastuzumab + chimiothérapie, respectivement, vs -0,5 %, -0,4 % et 0,9 % dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie, respectivement).

**Tableau 9 Analyse conjointe : (NSABP B-31 et NCCTG N9831)
Incidence et type de manifestations cardiaques (durée moyenne du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans**)**

	B31		N9831		B-31+N9831	
	AC→T (n = 889)	AC→T + H (n = 1031)	AC→T (n = 766)	AC→T + H (n = 969)	AC→T (n = 1655)	AC→T + H (n = 2000)
ICC symptomatique (sans décès)	11 (1,2 %)	38 (3,7 %)	5 (0,7 %)	24 (2,5 %)	16 (1,0 %) ^a	62 (3,1 %) ^b
Décès d'origine cardiaque	2 (0,2 %) ^c	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	5 (0,3 %) ^c	2 (0,1 %)
Décès attribuable à l'ICC, à l'IM ou à une arythmie primaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Décès soudain sans étiologie documentée	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	3 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Toute manifestation asymptomatique de nature cardiaque	270 (30,4 %)	401 (38,9 %)	209 (27,3 %)	367 (37,9 %)	479 (28,9 %)	768 (38,4 %)
Chute de la FEVG de 10 points, comparativement à la valeur initiale et à moins de 55*	236 (26,5 %)	376 (36,5 %)	184 (24,0 %)	340 (35,1 %)	420 (25,4 %)	716 (35,8 %)
Chute de la FEVG de 5 points, comparativement à une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale*	161 (18,1 %)	267 (25,9 %)	127 (16,6 %)	238 (24,6 %)	288 (17,4 %)	505 (25,3 %)

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; ICC = insuffisance cardiaque congestive; H = trastuzumab; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire; IM = infarctus du myocarde; T = paclitaxel.

*Manifestations asymptomatiques liées à la FEVG définies dans le protocole à n'importe quel moment après l'instauration d'AC : 1. Chute de la FEVG de 10 points, comparativement à la FEVG à l'instauration du schéma AC à moins de 55, ou 2. Chute de la FEVG de 5 points, comparativement à la FEVG à l'instauration du schéma AC, à une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale.

** Dans la population combinée de l'analyse de l'innocuité, la durée moyenne du suivi était de 8,1 ans pour le groupe sous AC→T

+ H et de 8,5 ans pour le groupe sous AC→T.

^a 16 patientes recevant le schéma AC→T présentaient une ICC symptomatique établie et confirmée sur les 62 cas d'ICC possibles étudiés par les comités des études.

^b 62 patientes recevant le schéma AC→T +H présentaient une ICC symptomatique établie et confirmée sur les 135 cas d'ICC possibles étudiés par les comités des études.

^c Une patiente ayant reçu le schéma AC→T dans l'étude B-31; non incluse ici. Rapport d'autopsie indiquant « emphysème ».

Après 3 ans, on estimait que taux de manifestations cardiaques chez les patientes recevant le schéma AC→TH (doxorubicine plus cyclophosphamide suivi du paclitaxel + trastuzumab) était de 3,2 %, comparativement à 0,9 % chez les patientes recevant le schéma AC→T. Après un suivi d'une durée de 5 à 7 ans, un patient de plus dans chaque groupe de traitement avait présenté une manifestation cardiaque; le taux de manifestations cardiaques après 9 ans de suivi était évalué à 3,2 % dans le groupe recevant le schéma AC→TH et de 1,0 % dans le groupe recevant le schéma AC→T.

Le tableau 10 résume l'information de suivi de 84 patientes (52 de l'étude B-31 et 32 de l'étude N9831) chez qui l'ICC symptomatique a été déterminée et confirmée par le comité de l'étude.

**Tableau 10 Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)
Suivi des cas d'ICC symptomatique (durée moyenne du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans**)
(Patientes de la population combinée de l'analyse de l'innocuité présentant une ICC symptomatique confirmée par le comité de l'étude)**

	B-31		N9831		Analyse conjointe	
	AC→T (n = 11)	AC→T + H (n = 38)	AC→T (n = 5)	AC→T + H (n = 24)	AC→T (n = 16)	AC→T + H (n = 62)
Mois entre la survenue et la première guérison globale						
N	4	22	0	9	4	31
Moyenne (É.T.)	10,1 (2,2)	21,5 (11,1)	S.O.	10,5 (8,6)	10,1 (2,2)	18,3 (11,5)
Médian	10,2	16,9	S.O.	6,6	10,2	14,5
Fourchette	8-12	9-50	S.O.	3-31	8-12	3-50
État de guérison globale actuelle						
Guérison (FEVG ≥50 % sans symptômes)	3 (27,3 %)	8 (21,1 %)	(0,0 %)	7 (29,2 %)	3 (18,8 %)	15 (24,2 %)
Aucune guérison (FEVG <50 % ou présence de symptômes)	2 (18,2 %)	7 (18,4 %)	3 (60,0 %)	6 (25,0 %)	5 (31,3 %)	13 (21,0 %)
Inconnu	6 (54,5 %)	23 (60,5 %)	2 (40,0 %)	11 (45,8 %)	8 (50,0 %)	34 (54,8 %)

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; É.T. = écart-type; T = paclitaxel

* = Dans la population combinée de l'analyse de l'innocuité, la durée moyenne du suivi était de 8,1 ans pour le groupe sous AC→T+ H et de 8,5 ans pour le groupe sous AC→T.

Après l'instauration du traitement par le paclitaxel, 344 patients recevant le schéma AC→TH (18,5 %) ont présenté une baisse de la FEVG en pourcentage d'au moins 10 points par rapport à la valeur notée au début du traitement par paclitaxel jusqu'à une valeur inférieure à 50 points, comparativement à 82 patientes du groupe recevant le schéma AC→T (7,0 %) après un suivi médian de 8,1 ans pour le groupe sous AC→TH. L'incidence par patient de nouveaux cas de dysfonction cardiaque, après instauration du traitement par paclitaxel, tels que déterminés par la FEVG, est demeurée inchangée comparativement aux résultats de l'analyse effectuée après un suivi médian de 2,0 ans dans le groupe sous AC→TH.

Une analyse clinique indépendante a été effectuée chez 62 patientes atteintes d'insuffisance cardiaque congestive dans le groupe recevant du trastuzumab plus une chimiothérapie afin d'évaluer l'état du traitement et de la résolution de l'ICC. La majorité des patientes recevaient les médicaments par voie orale couramment utilisés pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive. Une résolution complète ou partielle de la baisse FEVG a été confirmée chez 56 patientes (90,3 %), soit une résolution complète chez 17 patientes (27,4 %) et une résolution partielle chez 39 patientes (62,9 %), comparativement à 6 patientes (9,7 %) de cas où la FEVG n'est pas revenue à la normale. Les résultats de cette analyse montrent des signes de réversibilité de la dysfonction ventriculaire gauche chez 64,5 % des patientes atteintes d'ICC symptomatique dans le groupe sous AC→TH, attestée par une ICC asymptomatique lors du dernier suivi.

Les facteurs de risque de manifestation cardiaque comprenaient le traitement par trastuzumab, l'âge avancé, le traitement antérieur ou actuel par des antihypertenseurs et une FEVG faible avant ou après l'instauration du traitement par le paclitaxel. Dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie, le risque de manifestation cardiaque augmentait avec le nombre de facteurs de

risque présents. Dans l'étude B-31, il n'y avait aucun lien entre l'incidence de manifestations cardiaques et la radiation du côté gauche ou le tabagisme.

BCIRG-006

Dans l'étude BCIRG-006, les manifestations cardiaques étaient définies comme une insuffisance cardiaque congestive (ICC; dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 ou 4, conformément aux critères NCI-CTC, v 2.0), une arythmie cardiaque de grade 3 ou 4, une ischémie cardiaque ou un infarctus de grade 3 ou 4, un décès d'origine cardiaque et des manifestations indésirables graves d'étiologie cardiaque non préalablement définie comme une manifestation cardiaque dans le protocole, mais évaluée comme étant une manifestation cardiaque significative par le Comité d'examen indépendant des données cardiaques (CEIC). Les manifestations asymptomatiques liées à la FEVG étaient définies comme une diminution absolue de la valeur de la FEVG > 15 % par rapport au début de l'étude, à une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement. [Remarque : Les manifestations asymptomatiques liées à la FEVG étaient définies comme suit dans l'essai HERA : chute de la FEVG d'au moins 10 points de la fraction d'éjection par rapport au départ et à moins de 50 %, et dans l'étude JA : une diminution absolue de la FEVG 10 %, à 55 % ou une diminution absolue de la FEVG de 5 % à moins de la limite inférieure de la normale (LIN) de l'établissement.

Le tableau 11 résume les manifestations cardiaques symptomatiques signalées à n'importe quel moment pendant l'étude.

Tableau 11 Manifestations cardiaques symptomatiques établies par le Comité d'examen indépendant des données cardiaques (CEIC) et survenues à n'importe quel moment pendant l'étude (population de l'analyse de l'innocuité) (suivi de 5 ans)

Type de manifestation	AC→T (n = 1041)	TCH (n = 1077)	TCH (n = 1056)
ICC (dysfonction ventriculaire gauche de grade 3/4)	6 (0,6 %)	20 (1,9 %)	4 (0,4 %)
Ischémie cardiaque/infarctus de grade 3/4	0	3 (0,3 %)	2 (0,2 %)
Arythmie de grade 3/4	6 (0,6 %)	3 (0,3 %)	6 (0,6 %)
Décès d'origine cardiaque	0	0	0
Toute manifestation cardiaque symptomatique	10 (1,0 %)	25 (2,3 %)	12 (1,1 %)

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab; ICC insuffisance cardiaque congestive; FVG fonction ventriculaire gauche; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab

À 5,5 ans, les taux de manifestations symptomatiques cardiaques ou liées à la FEVG étaient de 1,0 %, de 2,3 % et de 1,1 % dans le groupe de traitement AC→T (doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel), AC→TH (doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab) et TCH (docétaxel, carboplatine et trastuzumab), respectivement. Pour l'ICC symptomatique (grade 3 - 4), les taux à 5 ans étaient de 0,6 %, de 1,9 % et de 0,4 % dans les groupes de traitement AC→T, AC→TH et TCH, respectivement. Le risque global de présenter une manifestation cardiaque symptomatique était semblable chez les patientes des groupes AC→T et TCH. Il y avait un risque accru de présenter une manifestation cardiaque symptomatique pour les patientes du groupe AC→TH, dans lequel le taux cumulatif de manifestations symptomatiques cardiaques ou liées à la FEVG était de 2,3 %, comparativement à environ 1 % dans les deux groupes de comparaison (AC→T et TCH, respectivement).

Dans l'étude BCIRG-006, 155 patientes ayant reçu le schéma AC→TH (14,4 %) ont présenté une diminution de la FEVG ≥ 10 % par rapport au départ, à une valeur < 50 %, comparativement à 79 patientes (7,6 %) recevant le schéma AC→T et 63 patientes (6,0 %) traitées par TCH.

Le tableau 12 présente l'incidence de manifestations symptomatiques et asymptomatiques liées à la FEVG.

Tableau 12 Diminutions asymptomatiques et symptomatiques de la FEVG en fonction des manifestations initiales, avec la même méthode d'évaluation qu'au départ (population de l'analyse de l'innocuité) Suivi à 5 ans

Type de manifestation	AC→T (n = 1041)	AC→TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)
Diminution absolue de >15 % par rapport au départ et à une valeur inférieure à la LIN	50 (4,8 %)	111 (10,3 %)	42 (4,0 %)
Diminution absolue >10 % par rapport au départ et à une valeur <50 %	71 (6,8 %)	137 (12,7 %)	50 (4,7 %)
Diminution symptomatique ou asymptomatique de 15 %, à une valeur inférieure à la LIN	56 (5,4 %)	128 (11,9 %)	57 (5,4 %)

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab; ICC = insuffisance cardiaque congestive; FVG = fonction ventriculaire gauche; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab.

Cancer du sein métastatique (CSM)

HERZUMA® et les anthracyclines ne doivent pas être administrées en concomitance dans le traitement du CSM.

Plus particulièrement, on a observé une dysfonction cardiaque modérée ou grave chez les femmes atteintes d'un CSM traitées par trastuzumab en association avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et le cyclophosphamide (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les patientes participant aux essais qui ont présenté une insuffisance cardiaque congestive ont été réparties en catégories selon le système de classification de la NYHA (*New York Heart Association* [classes I à IV¹, le stade IV étant le degré le plus grave]) (Voir le tableau 13).

¹ Classification de la *New York Heart Association*

Classe I : Aucune limitation des activités physiques. Pas de fatigue excessive, de palpitations, de dyspnée, ni de douleur angineuse durant les activités courantes.

Classe II : Légère limitation des activités physiques. Pas de gêne au repos. Fatigue, palpitations, dyspnée ou douleur angineuse lors des activités courantes.

Classe III : Limitation franche des activités physiques. Pas de gêne au repos. Fatigue, palpitations, dyspnée ou douleur angineuse lors des activités d'une intensité moindre que les activités courantes.

Classe IV : Incapacité d'effectuer toute activité physique sans gêne. Symptômes d'insuffisance cardiaque ou d'angine même au repos. Gêne accrue par la moindre activité physique.

Tableau 13 Incidence et gravité de l'insuffisance cardiaque chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique

	trastuzumab + Anthracycline + cyclophosphamide ^b	Anthracycline + cyclophosphamide ^b	trastuzumab + paclitaxel ^b	Paclitaxel ^b	trastuzumab ^a seul
	(n = 143)	(n = 135)	(n = 91)	(n = 95)	(n = 338)
Toutes classes confondues	27 %	7 %	12 %	1 %	4 %
Classe III-IV	16 %	3 %	2 %	1 %	3 %

^a Études sur la monothérapie (H0551g, H0649g et H0650g).

^b Étude randomisée de phase III comparant l'association chimiothérapie plus trastuzumab à la chimiothérapie seule; protocole de chimiothérapie = anthracycline/cyclophosphamide ou paclitaxel.

Lors d'un essai subséquent comportant la surveillance prospective de la fonction cardiaque, l'incidence d'insuffisance cardiaque symptomatique a été de 2,2 % chez les patientes recevant du trastuzumab et le docétaxel, comparativement à 0 % chez celles recevant seulement le docétaxel. Dans les essais sur le CSM, la probabilité de dysfonction cardiaque a été le plus élevée chez les patientes qui ont reçu du trastuzumab en association avec des anthracyclines. Les données sur le CSM laissent supposer qu'elle pourrait augmenter avec l'âge.

Une maladie cardiaque préexistante ou un traitement cardiotoxique (p. ex. traitement par une anthracycline ou radiothérapie thoracique) antérieur pourrait réduire la capacité de tolérer le trastuzumab; toutefois, les données ne sont pas suffisantes pour permettre d'établir une corrélation entre la dysfonction cardiaque observée avec trastuzumab et ces facteurs chez les patientes atteintes de CSM surexprimant HER2.

Hématologie

Exacerbation d'une neutropénie causée par la chimiothérapie : Dans le cadre des essais cliniques randomisés et contrôlés portant sur le CSM et sur le traitement adjuvant et conçus pour évaluer l'effet de l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie, les taux d'incidence par patiente de neutropénie de modérée à grave et de neutropénie fébrile étaient plus élevés chez les patientes recevant du trastuzumab en association avec une chimiothérapie myélo-dépressive que chez celles recevant uniquement une chimiothérapie.

Dans l'essai HERA portant sur le traitement adjuvant, 0,4 % des patientes traitées par trastuzumab sont passées à un grade 3 ou 4 par rapport au grade initial, comparativement à 0,6 % dans le groupe en observation, d'après les critères CTC-NCI.

Dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sur le traitement adjuvant, il y a eu six décès attribuables à une septicémie ou à une neutropénie grave. Cinq décès ont eu lieu dans le groupe recevant la chimiothérapie seule : deux patientes sont décédées d'une pneumonie accompagnée d'une neutropénie fébrile et trois patientes sont décédées de septicémie. Un décès est survenu dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie, attribuable à une infection/fièvre neutropénique avec infiltration pulmonaire. Tous les décès, à l'exception de deux décès attribuables à une septicémie, ont eu lieu pendant la période de traitement du protocole.

Dans les rapports de pharmacovigilance sur le CSM après la commercialisation, on a signalé des décès attribuables à un état septique chez des patientes atteintes de neutropénie grave, qui prenaient du trastuzumab et une chimiothérapie myélosuppressive, même si, dans les essais cliniques contrôlés sur le CSM (menés avant ou après la commercialisation), l'incidence de décès en raison d'un état septique n'était pas nettement accrue.

Le mécanisme physiopathologique de l'exacerbation de la neutropénie n'a pas été élucidé; l'effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique des agents chimiothérapeutiques n'a pas été parfaitement évalué. Si une neutropénie survient, il faut commencer un traitement approprié conforme aux lignes directrices et aux pratiques locales, et suivre les directives de la monographie des agents chimiothérapeutiques en ce qui concerne la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Posologie recommandée et ajustement posologique, Réduction de la dose).

Réactions d'hypersensibilité comme l'anaphylaxie. les réactions liées à la perfusion et les manifestations pulmonaires :

L'administration de HERZUMA® peut produire de graves réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie), des réactions à la perfusion et des manifestations pulmonaires. Dans de rares cas, ces réactions ont été mortelles. Voir la discussion ci-dessous.

Il n'existe aucune donnée sur la meilleure façon de déterminer les patients qui peuvent être traités sans danger par trastuzumab après avoir éprouvé une réaction grave. Le trastuzumab a parfois été administré de nouveau à des patients qui s'étaient complètement rétablis de telles réactions. Avant la réadministration de trastuzumab, la majorité d'entre eux avaient reçu un traitement prophylactique comprenant des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou les deux. Même si certaines ont toléré la reprise du traitement, d'autres ont de nouveau présenté des réactions graves, malgré la prophylaxie antérieure.

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie : De graves réactions d'hypersensibilité ont été signalées dans de rares cas chez des patients traités par trastuzumab. Les signes et symptômes comprennent l'anaphylaxie, l'urticaire, le bronchospasme, l'œdème de Quincke ou l'hypotension. Dans certains cas, les réactions ont été mortelles. Les symptômes survenaient habituellement durant la perfusion, mais certains rapports font mention d'une survenue après la fin d'une perfusion. Les réactions le plus souvent signalées étaient liées à la perfusion initiale. Dans l'essai HERA, une patiente en observation et dix patientes sous trastuzumab ont présenté une hypersensibilité. Huit des dix manifestations ont été considérées comme liées au traitement par trastuzumab. L'incidence de réactions allergiques dans l'analyse conjointe (chimiothérapie seule vs trastuzumab + chimiothérapie : 3,6 % vs 3,1 % dans l'étude B-31 et 1,1 % vs 0,3 % dans l'étude N9831) était comparable entre les deux groupes de traitement dans les deux études. Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de réactions allergiques selon la classification NCI-CTC v 2,0 était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

Il faut arrêter la perfusion de HERZUMA® chez tous les patients présentant de graves réactions d'hypersensibilité. En cas de réaction d'hypersensibilité, administrer un traitement médical approprié pouvant comprendre de l'adrénaline, des corticostéroïdes, de la diphenhydramine, des bronchodilatateurs et de l'oxygène. Évaluer les patients et les surveiller attentivement jusqu'à la disparition complète des signes et des symptômes.

Réactions liées à la perfusion : Des réactions liées à la perfusion de trastuzumab ont été signalées. Pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion, une prémédication peut être administrée.

De graves réactions liées à la perfusion de trastuzumab, quoique rares, ont été signalées : dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, tachyarythmie supraventriculaire et urticaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il y a lieu de surveiller le patient pour déceler l'apparition de réactions liées à la perfusion. L'interruption de la perfusion peut aider à maîtriser ces symptômes, et la perfusion peut être reprise une fois les symptômes disparus. On peut traiter ces symptômes avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol, ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. Des réactions graves ont été traitées avec succès par un traitement de soutien, soit l'administration d'oxygène, d'agonistes bêta-adrénergiques et de corticostéroïdes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). La prise en charge appropriée des patients ayant une hypertension non maîtrisée ou des antécédents d'hypertension doit être envisagée avant la perfusion de HERZUMA®.

D'habitude, les réactions graves étaient liées à la première perfusion de trastuzumab, survenant généralement pendant la perfusion ou immédiatement après. Chez certains patients, les symptômes se sont aggravés et ont dégénéré en d'autres complications pulmonaires. On a signalé des cas d'amélioration initiale suivie d'une détérioration clinique ainsi que des réactions à retardement avec détérioration clinique rapide. Les décès sont survenus de quelques heures à une semaine après la perfusion. Très rarement, des patients ont éprouvé des symptômes de réaction à la perfusion ou des symptômes pulmonaires plus de six heures après le début de la perfusion de trastuzumab. Les patients doivent être avertis de la possibilité d'une telle réaction tardive et, le cas échéant, ils doivent communiquer avec leur médecin si des symptômes surviennent. Dans de rares cas, ces réactions étaient associées à une évolution clinique aboutissant au décès. Les patients présentant de la dyspnée au repos à cause des complications d'un cancer avancé et d'affections concomitantes pourraient être davantage exposés au risque de réaction mortelle à la perfusion, c'est pourquoi ils ne doivent pas être traités par le trastuzumab

Manifestations pulmonaires : De graves manifestations pulmonaires ayant entraîné la mort ont été signalées à l'emploi de trastuzumab dans les études cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein et durant la période post-commercialisation chez des patientes atteintes d'un CSM. Ces manifestations peuvent ou non faire partie des réactions liées à la perfusion ou des réactions à apparition tardive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion), et le délai avant leur apparition a varié de 24 heures à plus de 30 jours après le début du traitement par trastuzumab. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (souvent accompagnée de dyspnée), notamment des infiltrations pulmonaires, une pneumonie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème pulmonaire aigu, une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une pneumonie, ont été signalés. Les facteurs de risque associés à la maladie pulmonaire interstitielle comprennent le traitement antérieur ou concomitant par d'autres antinéoplasiques connus pour y être associés comme les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine, ainsi que la radiothérapie. Les patients qui présentent une dyspnée au repos attribuable à des complications d'un cancer avancé, ainsi que des affections concomitantes, pourraient courir un risque accru de manifestations pulmonaires. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par HERZUMA®.

D'autres réactions graves signalées rarement après la mise sur le marché chez les patientes atteintes d'un CSM comprennent la pneumonie et la fibrose pulmonaire. Tous les cas confirmés de fibrose pulmonaire qui ont été rapportés jusqu'à présent sont caractérisés par la présence d'au moins un facteur confusionnel important, comme une maladie pulmonaire préexistante ou une chimiothérapie préalable ou concomitante par le cyclophosphamide, par exemple. Une

relation causale entre le trastuzumab et la fibrose pulmonaire ne peut cependant pas être exclue.

Système immunitaire

Immunogénicité:

Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humains (HABA) dirigés contre le trastuzumab n'a été prélevé dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein. On a décelé des anticorps humains anti-humains dirigés contre le trastuzumab chez une des 903 patientes qui ont été évaluées dans les essais sur le CSM. La patiente n'a pas eu de réactions allergiques.

Appareil respiratoire

Voir la sous-section Manifestations pulmonaires sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Thrombose/embolie

On a observé une thrombose ou une embolie, mortelle dans de rares cas, chez des patientes ayant reçu le schéma trastuzumab plus chimiothérapie dans les études sur le traitement adjuvant et le traitement du cancer métastatique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Conduite et utilisation de machines

Trastuzumab a une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements et une somnolence peuvent se produire pendant le traitement par HERZUMA®. Les patients qui présentent des symptômes liés à la perfusion doivent être avisés de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Sélection des patients/tests diagnostiques

Cancer du sein au stade précoce/cancer du sein métastatique

HERZUMA® devrait être uniquement administré aux patientes dont la tumeur surexprime HER2, ce qui doit être déterminé par coloration immunohistochimique. On peut aussi utiliser un test CISH ou FISH pour déterminer le statut HER2, à condition que le test soit effectué par un laboratoire expérimenté qui ait validé le test.

Pour assurer la précision et la reproductibilité des résultats, il est essentiel de suivre à la lettre le protocole décrit dans le prospectus d'emballage d'un test diagnostique approprié. Cependant, d'après les connaissances scientifiques actuelles, aucun test standard ne peut être recommandé pour le moment. Il n'existe pas de méthode standard de coloration ni de standard pour le type d'anticorps utilisé. L'évaluation du degré de surexpression est subjective, et le signal peut s'atténuer avec le temps sur les lames entreposées.

La méthode d'évaluation de la surexpression de HER2 qui a été utilisée pour déterminer l'admissibilité des patientes aux essais cliniques sur le CSM était une méthode de coloration immunohistochimique. Des coupes fixées de tissu provenant d'une biopsie ont été analysées à l'aide des anticorps monoclonaux murins CB11 et 4D5. Les patientes qui affichaient un degré

de surexpression 2+ ou 3+, d'après cette méthode de coloration, étaient incluses dans l'étude, tandis que les patientes ayant un degré 0 ou 1+ étaient exclues. Plus de 70 % des patientes inscrites présentaient un degré de surexpression 3+. Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques étaient plus marqués chez les patientes ayant un degré élevé de surexpression de HER2.

Dans les études, on a utilisé une méthode d'analyse expérimentale dont l'échelle d'évaluation allait de 0 à 3+. Il se peut qu'il n'y ait pas de corrélation entre le degré de surexpression de HER2 indiqué par d'autres méthodes d'analyse et le degré utilisé comme critère d'inclusion dans les essais cliniques. Par exemple, l'essai IHC validé comporte aussi une échelle d'évaluation de 0 à 3+. Avec cet essai, un résultat de 3+ correspondrait probablement à un résultat de 2+ ou de 3+ avec la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Bon nombre de patients qui ont obtenu un résultat de 1+ avec la méthode d'analyse expérimentale auraient très bien pu obtenir un résultat de 2+ si l'essai IHC validé avait été utilisé. Ces patients (1+) n'auraient pas satisfait au critère d'inclusion. Il se peut que l'on obtienne un rapport avantages-risques différent du rapport observé dans les essais cliniques si on utilise une méthode d'analyse ayant une plus grande sensibilité que la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Au moment de décider quelles patientes devraient recevoir HERZUMA[®], on doit mettre en balance le risque de dysfonction cardiaque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et les bienfaits possibles du traitement, surtout chez les patientes dont le degré de surexpression de HER2 n'est pas élevé.

Les critères d'inclusion relativement à l'expression de HER2 dans les essais cliniques portant sur le cancer du sein précoce sont présentés à la section Essais cliniques – Médicament biologique de référence.

Cancer gastrique métastatique (CGM)

HERZUMA[®] ne doit être administré qu'aux patients atteints d'un cancer gastrique métastatique en présence d'une surexpression de HER2 définie par un test d'immunohistochimie (IHC) et par hybridation in situ en fluorescence (analyse FISH) ayant été effectués selon une méthode validée. Les tests doivent être réalisés par des laboratoires expérimentés qui ont validé les tests.

Les patients sont admissibles au traitement par HERZUMA[®] s'ils affichent une forte surexpression de la protéine HER2 définie par un score IHC 3+ ou un score IHC 2+ confirmé par un résultat positif à l'analyse FISH.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes et hommes en âge de se reproduire

Fertilité

On ignore si HERZUMA[®] peut avoir un effet sur la capacité de reproduction. Les études de reproduction animale n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets nocifs pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Toxicité sur la reproduction).

Contraception

Il faut conseiller aux femmes qui peuvent concevoir d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par HERZUMA® et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

8.1.2 Femmes enceintes

Des études de reproduction ont été effectuées chez le singe cynomolgus à des doses atteignant 25 fois la dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg de trastuzumab recommandée chez l'humain. Ces doses n'ont aucunement altéré la fécondité ni porté atteinte au fœtus (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE, Toxicité sur la reproduction). Cependant, quand on évalue le risque de toxicité sur la reproduction chez l'humain, il est important de considérer la signification de la forme murine du récepteur HER2 dans le développement embryonnaire normal et la mort des embryons chez les souris mutantes dépourvues de ce récepteur. On a observé le passage de trastuzumab dans le placenta au début de la gestation (jours 20-50) et à la fin de la gestation (jours 120-150).

HERZUMA® peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Durant la période de pharmacovigilance, des cas d'altération de la croissance rénale et/ou de la fonction rénale du fœtus, de retard de croissance intra-utérine et d'anomalies squelettiques liés à l'oligoamnios, dont certains ont été associés à une hypoplasie pulmonaire mortelle du fœtus, ont été signalés au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse chez des femmes traitées par trastuzumab. De même, la relation de cause à effet n'a pu être exclue ni confirmée dans deux cas de défauts du septum interventriculaire signalés chez des nourrissons exposés au trastuzumab in utero. Dans un des deux cas, le défaut s'est spontanément résorbé neuf mois après la naissance. On ne dispose d'aucune autre information de suivi concernant la résolution du défaut dans le deuxième cas. On sait qu'HER2 est exprimé dans de nombreux tissus embryonnaires. Il y a lieu d'aviser les femmes qui deviennent enceintes du risque d'effets nocifs pour le fœtus. Si une femme enceinte est traitée par HERZUMA®, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est souhaitable.

On doit surveiller la présence d'un oligoamnios chez les femmes traitées par HERZUMA® pendant la grossesse. En cas d'oligoamnios, il y a lieu d'effectuer une épreuve fœtale adaptée à l'âge gestationnel, conformément aux normes de soins communautaires. Une hydratation intraveineuse (i. v.) supplémentaire a été utile dans les cas d'oligoamnios, après l'administration d'autres agents chimiothérapeutiques, mais les effets de l'hydratation i. v. supplémentaire avec le traitement par trastuzumab sont toutefois inconnus.

Les études de reproduction animale n'ont montré aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets nocifs pour le fœtus. Comme les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir ce qui va se passer chez l'humain, HERZUMA® ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur le risque encouru par le fœtus.

8.1.3 Allaitement

Une étude au cours de laquelle des singes cynomolgus ont reçu des doses 25 fois plus élevées que la dose d'entretien hebdomadaire recommandée chez l'humain (2 mg/kg) entre les jours 120 et 150 de gestation a démontré que le trastuzumab passe dans le lait maternel post-partum. L'exposition in utero au trastuzumab et la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes n'ont été associées à aucun effet délétère sur la croissance et le développement

des petits de la naissance à un mois. On ne sait pas si le trastuzumab passe dans le lait humain. Comme l'IgG humaine est excrétée dans le lait humain et qu'on ignore s'il y a absorption et risque pour l'enfant, il y a lieu de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou arrêter l'administration du médicament, compte tenu de la demi-vie d'élimination du trastuzumab et de l'importance du médicament pour la mère.

8.1.4 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de trastuzumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

8.1.5 Personnes âgées (> 65 ans) :

Le trastuzumab a été administré dans le cadre d'études cliniques à 386 patientes âgées de 65 ans ou plus (253 dans les études sur le traitement adjuvant et 133 dans les études sur le traitement du CSM). Le risque de dysfonction cardiaque était plus élevé chez les patientes âgées, comparativement aux patientes plus jeunes, qu'il s'agisse du traitement adjuvant ou du traitement du cancer métastatique, et chez celles recevant le traitement adjuvant dans les études NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006. Un âge ≥ 60 ans était associé à un risque accru de délai plus court avant la première manifestation cardiaque symptomatique dans l'étude BCIRG-006 (d'après 35 manifestations cardiaques chez 2 066 patientes) (voir la définition des manifestations cardiaques dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiotoxicité, Cancer du sein précoce).

Les limites dans la collecte des données et les différences dans les méthodologies des quatre études sur le trastuzumab dans le traitement adjuvant du cancer du sein empêchent de déterminer si le profil de toxicité du trastuzumab chez les patientes plus âgées est différent de celui que l'on observe chez les patientes plus jeunes. L'expérience clinique signalée n'est pas adéquate pour déterminer si les améliorations de l'efficacité (mesurées par le TRG, le DPM, la SG et la SSM) du traitement par trastuzumab chez les patientes plus âgées diffèrent de celles que l'on observe chez les patientes de moins de 65 ans, et ce, tant pour le traitement de la maladie métastatique que pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce.

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur cancer gastrique métastatique, sur les 294 patientes traitées par trastuzumab, 108 (37 %) avaient 65 ans et plus, tandis que 13 (4,4 %) avaient 75 ans et plus. On n'a observé aucune différence globale dans l'innocuité ou l'efficacité.

Le risque de toxicités hématologiques (leucopénie et thrombopénie) pourrait être accru chez les personnes âgées.

Des données laissent entendre que l'âge n'a pas d'influence sur le devenir du trastuzumab (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique). Dans les études cliniques, les doses de trastuzumab n'ont pas été réduites chez les personnes âgées (< 65 ans).

9 EFFETS INDÉSIRABLES

Les manifestations indésirables des médicaments tirées des essais cliniques qui comparent HERZUMA® au médicament biologique de référence étaient comparables. La description des manifestations indésirables de cette section est issue d'essais cliniques avec le médicament biologique de référence.

9.1 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Cancer du sein au stade précoce

Essai HERA

(Traitement adjuvant séquentiel : utilisation de trastuzumab après la chirurgie ou après la chimiothérapie)

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, cardiotoxicité, cancer du sein au stade précoce – Tableaux 5 à 8 – pour la description du nombre absolu et du taux des critères d'évaluation cardiaque dans l'essai HERA, ainsi que du délai médian avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA.

L'essai HERA est un essai ouvert et randomisé mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce. Le Tableau 14 montre les manifestations indésirables signalées après un suivi médian de 8 ans chez ≥ 1 % des patientes, par traitement à l'étude.

Tableau 14 Manifestations indésirables signalées chez ≥ 1 % des patientes de l'essai HERA, par traitement à l'étude Analyse finale après un suivi médian de 8 ans, selon la classification MedDRA v 15.0

Manifestation indésirable	Observation seulement	trastuzumab pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Troubles hématologiques et lymphatiques		
Anémie	4 (< 1)	15 (<1)
Troubles cardiaques		
Insuffisance cardiaque congestive	19 (1)	93 (6)*
Palpitations	20 (1)	73 (4)
Tachycardie	5 (< 1)	25 (1)
Troubles de l'ouïe et du labyrinthe		
Vertiges	14 (< 1)	33 (2)
Acouphène	6 (< 1)	7 (< 1)
Troubles oculaires		
Conjonctivite	7 (< 1)	21 (1)
Vision floue	6 (< 1)	16 (< 1)
Larmoiement accru	1 (< 1)	12 (< 1)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	23 (1)	156 (9)
Nausées	37 (2)	134 (8)
Vomissements	17 (< 1)	76 (5)
Constipation	27 (2)	55 (3)
Douleur abdominale	25 (1)	60 (4)
Douleur abdominale supérieure	30 (2)	45 (3)
Dyspepsie	14 (< 1)	42 (2)
Stomatite	1 (< 1)	33 (2)

Manifestation indésirable	Observation seulement	trastuzumab pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Gastrite	17 (< 1)	27 (2)
Hémorroïdes	8 (< 1)	18 (1)
Ulcère buccal	2 (< 1)	13 (< 1)
Troubles généraux et affections au site d'administration		
Fatigue	83 (5)	198 (12)
Œdème périphérique	64 (4)	114 (7)
Pyrexie	12 (< 1)	119 (7)
Asthénie	42 (2)	102 (6)
Frissons	1 (< 1)	101 (6)
Douleur thoracique	36 (2)	65 (4)
Maladie grippale	7 (< 1)	51 (3)
Douleurs	24 (1)	23 (1)
Douleur à la colonne vertébrale	21 (1)	21 (1)
Gêne thoracique	6 (< 1)	27 (2)
Douleur axillaire	17 (< 1)	18 (1)
Œdème	10 (< 1)	23 (1)
Inflammation des muqueuses	1 (< 1)	18 (1)
Malaise	1 (< 1)	18 (1)
Troubles du système immunitaire		
Allergies saisonnières	6 (< 1)	14 (< 1)
Infections et infestations*		
Rhinopharyngite	65 (4)	192 (11)
Grippe	17 (< 1)	95 (6)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (2)	53 (3)
Infections des voies urinaires	19 (1)	54 (3)
Rhinite	11 (< 1)	44 (3)
Bronchite	25 (1)	36 (2)
Cystite	15 (< 1)	28 (2)
Sinusite	7 (< 1)	36 (2)
Pharyngite	12 (< 1)	33 (2)
Zona	14 (< 1)	31 (2)
Infection des voies respiratoires inférieures	14 (< 1)	17 (1)
Gastro-entérite	10 (< 1)	9 (< 1)
Herpès buccal	5 (< 1)	15 (< 1)
Cellulite	6 (< 1)	14 (< 1)
Infection vaginale	10 (< 1)	13 (< 1)
Otite	6 (< 1)	9 (< 1)
Infection localisée	-	18 (1)
Blessures, intoxication et complications liées à des interventions		
Confusion	12 (< 1)	13 (< 1)
Épreuves de laboratoire		
Baisse de la fraction d'éjection	11 (< 1)	64 (4)
Gain pondéral	23 (1)	42 (2)
Perte pondérale	10 (< 1)	10 (< 1)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	17 (< 1)	25 (1)
Hypercholestérolémie	15 (< 1)	16 (< 1)
Troubles musculo-squelettiques et anomalies du tissu conjonctif		
Arthralgie	148 (8)	223 (13)
Douleur au dos	105 (6)	145 (9)
Douleur aux extrémités	73 (4)	94 (6)
Douleur musculo-squelettique	66 (4)	75 (4)
Myalgie	28 (2)	86 (5)
Spasmes musculaires	13 (< 1)	68 (4)

Manifestation indésirable	Observation seulement	trastuzumab pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Douleur osseuse	31 (2)	54 (3)
Douleur thoracique d'origine musculo- squelettique	37 (2)	43 (3)
Ostéoporose	29 (2)	30 (2)
Douleur cervicale	18 (1)	29 (2)
Arthrose	18 (1)	28 (2)
Ostéopénie	12 (< 1)	19 (1)
Raideur musculo-squelettique	8 (< 1)	14 (< 1)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)		
Cancer du sein controlatéral	10 (< 1)	23 (1)
Léiomyome utérin	7 (< 1)	9 (< 1)
Troubles nerveux		
Céphalées	73 (4)	199 (12)
Étourdissements	39 (2)	80 (5)
Paresthésie	21 (1)	42 (2)
Hypoesthésie	15 (< 1)	25 (1)
Léthargie	8 (< 1)	20 (1)
Migraine	3 (< 1)	15 (< 1)
Neuropathie sensorielle périphérique	6 (< 1)	14 (< 1)
Grossesse, troubles périnataux et postnataux		
Grossesse	11 (< 1)	22 (1)
Troubles psychiatriques		
Dépression	59 (3)	87 (5)
Insomnie	49 (3)	94 (6)
Anxiété	32 (2)	56 (3)
Trouble du sommeil	5 (< 1)	13 (< 1)
Troubles rénaux et urinaires		
Dysurie	3 (< 1)	20 (1)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins		
Douleur au sein	26 (1)	36 (2)
Saignements vaginaux	20 (1)	23 (1)
Sécheresse vulvovaginale	16 (< 1)	23 (1)
Masse au sein	22 (1)	17 (1)
Pertes vaginales	9 (< 1)	15 (< 1)
Hyperplasie endométrique	13 (< 1)	17 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	61 (3)	116 (7)
Dyspnée	46 (3)	81 (5)
Douleur oropharyngée	14 (< 1)	40 (2)
Épistaxis	3 (< 1)	29 (2)
Dyspnée d'effort	16 (< 1)	32 (2)
Rhinorrhée	5 (< 1)	27 (2)
Sécheresse nasale	1 (< 1)	25 (1)
Asthme	7 (< 1)	9 (< 1)
Troubles de la peau et du tissu sous- cutané		
Éruption cutanée	25 (1)	98 (6)
Onychorrhexie	2 (< 1)	53 (3)
Atteinte unguéale	2 (< 1)	52 (3)
Prurit	14 (< 1)	58 (3)
Sécheresse de la peau	4 (< 1)	22 (1)
Érythème	8 (< 1)	39 (2)
Alopécie	6 (< 1)	18 (1)
Douleur cicatricielle	18 (1)	21 (1)
Eczéma	9 (< 1)	19 (1)
Hyperhidrose	10 (< 1)	17 (1)

Manifestation indésirable	Observation seulement	trastuzumab pendant 1 an
	N = 1744	N = 1682
	N ^{bre} (%)	N ^{bre} (%)
Urticaire	4 (< 1)	13 (< 1)
Acné	3 (< 1)	17 (1)
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	129 (7)	163 (10)
Hypertension	61 (3)	104 (6)
Œdème lymphatique	69 (4)	80 (5)
Bouffées vasomotrices	10 (< 1)	14 (< 1)
Hypotension	4 (< 1)	14 (< 1)

Toute manifestation indésirable survenue plus d'une fois chez une même patiente n'est comptée qu'une seule fois.

* Soixante-neuf des 93 manifestations de type insuffisance cardiaque congestive signalées dans le groupe ayant reçu du trastuzumab sur un an sont survenues dans les 365 premiers jours suivant la randomisation.

Des manifestations indésirables graves de cellulite et d'érysipèle ont aussi été signalées dans l'essai HERA.

Dans l'essai HERA, après un suivi médian de 12 mois, une patiente en observation et dix patientes sous trastuzumab ont présenté une réaction d'hypersensibilité. Huit des dix manifestations ont été considérées comme liées au traitement par trastuzumab.

Au total, dans le groupe sous trastuzumab pendant 1 an, 124 patientes (7 %) ont mis fin à leur traitement par trastuzumab en raison de manifestations indésirables, et 2 patientes (< 1 %) se sont retirées de l'étude pendant la phase de suivi après le traitement en raison de manifestations indésirables, selon les critères de retrait du protocole de l'essai HERA.

Pour plus de renseignements sur le délai médian avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG après un suivi médian de 8 ans dans l'essai HERA, veuillez consulter les tableaux 7 et 8 de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité et Cancer du sein au stade précoce.

Analyse conjointe - étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG (traitement adjuvant concomitant : utilisation de trastuzumab en concomitance avec le paclitaxel)

L'insuffisance ou la dysfonction cardiaque, les manifestations pulmonaires et l'exacerbation d'une neutropénie attribuable à la chimiothérapie ont été les réactions indésirables les plus graves signalées dans les deux études contrôlées et randomisées sur le traitement adjuvant du cancer du sein (étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG, voir ÉTUDES CLINIQUES). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour une description détaillée de ces réactions, et le Tableau 9 pour une description de l'incidence et du type de manifestations cardiaques indiqués dans l'analyse conjointe.

Les manifestations indésirables selon la classification NCI-CTC v. 2,0 survenues à une fréquence ≥ 1 % dans les études NSABP-B31 et NCCTG N9831 sont résumées dans les tableaux 15 et 16 respectivement.

Tableau 15 Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude B-31 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC \rightarrow T+H) Selon la classification NCI-CTC v 2.0

Manifestation indésirable ^a	AC - T (n = 885)			AC - T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5
Allergie/immunologie						
Réaction allergique*	33 (3,7 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	35 (3,4 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Rhinite allergique	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	29 (2,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sang/moelle osseuse						
Hémoglobine*	156 (17,6 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	209 (20,3 %)	33 (3,2 %)	(0,0 %)
Leucocytes (nombre total de globules blancs)	152 (17,2 %)	95 (10,7 %)	(0,0 %)	201 (19,5 %)	103 (10,0 %)	(0,0 %)
Lymphopénie	43 (4,9 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	54 (5,2 %)	31 (3,0 %)	(0,0 %)
Neutrophiles/granulocytes	112 (12,7 %)	88 (9,9 %)	(0,0 %)	134 (13,0 %)	107 (10,4 %)	(0,0 %)
Plaquettes	22 (2,5 %)	11 (1,2 %)	(0,0 %)	23 (2,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Cardiovasculaire (général)						
Fonction ventriculaire gauche cardiaque*	47 (5,3 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	151 (14,7 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
Œdème	26 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	50 (4,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypertension	6 (0,7 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	17 (1,7 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie*	24 (2,7 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	35 (3,4 %)	(0,0 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue*	323 (36,5 %)	54 (6,1 %)	(0,0 %)	426 (41,4 %)	58 (5,6 %)	(0,0 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie)*	21 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	38 (3,7 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Transpiration (diaphorèse)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gain de poids	5 (0,6 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,4 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatologie/peau						
Alopécie	285 (32,2 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	354 (34,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Altérations unguéales	10 (1,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	30 (2,9 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Prurit	18 (2,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Dermatite attribuable aux radiations	20 (2,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	31 (3,0 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Éruption cutanée/desquamation*	88 (9,9 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	130 (12,6 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Peau – autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Plaie – infectieux	7 (0,8 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
Système endocrinien						
Bouffées de chaleur/vasomotrices	157 (17,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	197 (19,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Anorexie*	71 (8,0 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	64 (6,2 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Constipation*	81 (9,2 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	123 (11,9 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Déshydratation	22 (2,5 %)	7 (0,8 %)	(0,0 %)	28 (2,7 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure*	83 (9,4 %)	23 (2,6 %)	(0,0 %)	112 (10,9 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	46 (5,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	51 (5,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal – autre	14 (1,6 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Nausées*	309 (34,9 %)	70 (7,9 %)	(0,0 %)	356 (34,6 %)	69 (6,7 %)	(0,0 %)
Stomatite/pharyngite*	151 (17,1 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	179 (17,4 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Troubles du goût (dysgueusie)	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vomissements*	232 (26,2 %)	66 (7,5 %)	(0,0 %)	247 (24,0 %)	64 (6,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie						
Saignements vaginaux	4 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	18 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hépatique						
AST*	18 (2,0 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	27 (2,6 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
ALT*	26 (2,9 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	33 (3,2 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Neutropénie fébrile*	42 (4,7 %)	42 (4,7 %)	(0,0 %)	39 (3,8 %)	39 (3,8 %)	(0,0 %)
Infection*	246 (27,8 %)	124 (14,0 %)	3 (0,3 %)	341 (33,1 %)	140 (13,6 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable ^a	AC – T (n = 885)			AC - T + H (n = 1030)		
	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3–4	Grade 5
Lymphatique						
Lymphatique	9 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Métabolique/laboratoire						
Hyperglycémie	118 (13,3 %)	46 (5,2 %)	(0,0 %)	139 (13,5 %)	49 (4,8 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	6 (0,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Appareil musculo-squelettique						
Articulations, muscles, os – autre	11 (1,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Ataxie (incoordination)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Étourdissements/sensation de tête légère	30 (3,4 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Insomnie	35 (4,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Modification de l'humeur – anxiété, agitation	44 (5,0 %)	5 (0,6 %)	(0,0 %)	46 (4,5 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Modification de l'humeur – dépression	56 (6,3 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	71 (6,9 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Neuropathie – motrice*	45 (5,1 %)	17 (1,9 %)	(0,0 %)	51 (5,0 %)	16 (1,6 %)	(0,0 %)
Neuropathie – sensorielle*	203 (22,9 %)	59 (6,7 %)	(0,0 %)	235 (22,8 %)	43 (4,2 %)	(0,0 %)
Syncope (évanouissement)	8 (0,9 %)	8 (0,9 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)
Oculaire/visuel						
Yeux secs	13 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Larmoiement (yeux larmoyants)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Vision – vision trouble	11 (1,2 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Douleurs						
Douleur abdominale ou crampes	25 (2,8 %)	12 (1,4 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Arthralgie (douleur articulaire)*	273 (30,8 %)	57 (6,4 %)	(0,0 %)	329 (31,9 %)	68 (6,6 %)	(0,0 %)
Douleur osseuse	46 (5,2 %)	14 (1,6 %)	(0,0 %)	60 (5,8 %)	11 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleurs thoraciques	14 (1,6 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Maux de tête*	80 (9,0 %)	20 (2,3 %)	(0,0 %)	127 (12,3 %)	30 (2,9 %)	(0,0 %)
Myalgie (douleur musculaire)*	293 (33,1 %)	83 (9,4 %)	(0,0 %)	362 (35,1 %)	65 (6,3 %)	(0,0 %)
Douleur neuropathique	11 (1,2 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Douleur – autre	50 (5,6 %)	10 (1,1 %)	(0,0 %)	78 (7,6 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Pulmonaire						
Toux	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	32 (3,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	63 (7,1 %)	21 (2,4 %)	(0,0 %)	144 (14,0 %)	24 (2,3 %)	(0,0 %)
Pulmonaire – autre	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Rénal/génito-urinaire						
Dysurie (douleur à la miction)	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Pollakiurie/miction impérieuse	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Vaginite (non due à une infectieuse)	10 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	4 (0,4 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Fonction sexuelle/reproductive						
Menstruations irrégulières (variation par rapport au départ)	35 (4,0 %)	27 (3,1 %)	(0,0 %)	44 (4,3 %)	37 (3,6 %)	(0,0 %)
Sécheresse vaginale	12 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)

^a Terminologie NCIC CTC

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; AST = aspartate aminotransférase; ALT = alanine transaminase; T = paclitaxel. Remarque : Seules les manifestations de grade 3–5, les manifestations de grade 2 liées au traitement, la dysfonction ventriculaire gauche de grade 2–5 et la dyspnée de grade 2–5 ont été relevées pendant le traitement à l'étude et pendant 3 mois par la suite.

Le terme « neutropénie fébrile » fait référence à une neutropénie fébrile sans signe d'infection; il n'était pas prévu de relever une baisse des neutrophiles.

Tableau 16 Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude N9831 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T+H) Selon la classification NCI-CTC v 2,0

Manifestation indésirable ^a	AC - T (n = 766)			AC - T + H (n = 969)		
	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5
Allergie/immunologie						
Réaction allergique*	9 (1,2 %)	9 (1,2 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Sang/moelle osseuse						
Leucocytes (nombre total de globules blancs)*	59 (7,7 %)	58 (7,6 %)	1 (0,1 %)	82 (8,5 %)	82 (8,5 %)	(0,0 %)
Neutrophiles/granulocytes*	209 (27,3 %)	208 (27,2 %)	1 (0,1 %)	286 (29,5 %)	286 (29,5 %)	(0,0 %)
Cardiovasculaire (arythmie)						
Palpitations	12 (1,6 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cardiovasculaire (général)						
Ischémie cardiaque/infarctus*	9 (1,2 %)	7 (0,9 %)	(0,0 %)	13 (1,3 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Fonction ventriculaire gauche cardiaque*	73 (9,5 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	219 (22,6 %)	21 (2,2 %)	(0,0 %)
Œdème	8 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypertension	7 (0,9 %)	3 (0,4 %)	(0,0 %)	12 (1,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie*	22 (2,9 %)	20 (2,6 %)	2 (0,3 %)	18 (1,9 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue*	34 (4,4 %)	34 (4,4 %)	(0,0 %)	41 (4,2 %)	41 (4,2 %)	(0,0 %)
Dermatologie/peau						
Altérations unguéales*	50 (6,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	116 (12,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Diarrhée sans colostomie antérieure*	5 (0,7 %)	5 (0,7 %)	(0,0 %)	33 (3,4 %)	33 (3,4 %)	(0,0 %)
Nausées*	40 (5,2 %)	40 (5,2 %)	(0,0 %)	53 (5,5 %)	53 (5,5 %)	(0,0 %)
Vomissements*	39 (5,1 %)	39 (5,1 %)	(0,0 %)	36 (3,7 %)	36 (3,7 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Neutropénie fébrile*	33 (4,3 %)	32 (4,2 %)	1 (0,1 %)	57 (5,9 %)	57 (5,9 %)	(0,0 %)
Infection*	38 (5,0 %)	38 (5,0 %)	(0,0 %)	71 (7,3 %)	70 (7,2 %)	1 (0,1 %)
Métabolique/laboratoire						
Hyperglycémie	14 (1,8 %)	14 (1,8 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Neuropathie – motrice*	38 (5,0 %)	8 (1,0 %)	(0,0 %)	42 (4,3 %)	13 (1,3 %)	(0,0 %)
Neuropathie – sensorielle*	132 (17,2 %)	29 (3,8 %)	(0,0 %)	174 (18,0 %)	46 (4,7 %)	(0,0 %)
Douleurs						
Arthralgie (douleur articulaire)*	75 (9,8 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	133 (13,7 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
Douleurs thoraciques	5 (0,7 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	13 (1,3 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Myalgie (douleur musculaire)*	62 (8,1 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	110 (11,4 %)	10 (1,0 %)	(0,0 %)
Pulmonaire						
Dyspnée (essoufflement)	3 (0,4 %)	3 (0,4 %)	(0,0 %)	29 (3,0 %)	24 (2,5 %)	(0,0 %)
Pneumonite/infiltrats pulmonaires*	8 (1,0 %)	7 (0,9 %)	1 (0,1 %)	10 (1,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)

^a Terminologie NCIC CTC

A = doxorubicine; Æ = Manifestations indésirables; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; AST = aspartate aminotransférase; ALT = alanine transaminase; T = paclitaxel. Remarque : Seules les toxicités hématologiques de grades 4 et 5 liées au traitement, les toxicités non hématologiques de grade 3-5, les toxicités cardiaques de grade 1-5 et l'arthralgie, la myalgie, les altérations unguéales, la neuropathie motrice et sensorielle de grade 2-5 ont été relevées pendant la période de traitement. Pendant le suivi post-traitement, seules les ischémies/infarctus, les thromboses/embolies, les pneumonites/infiltrations pulmonaires et les manifestations lymphatiques de grade 3-5 ont été relevées.

*Le terme manifestation indésirable est détaillé sur la fiche d'observation de manifestation indésirable.

BCIRG-006**(traitement adjuvant concomitant : utilisation de trastuzumab en concomitance avec le docétaxel)**

Les manifestations indésirables selon la classification de NCI-CTC v 2,0 qui se sont produites à une fréquence de ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 sont résumées au Tableau 17. Pour les manifestations indésirables qui n'ont pas pu être classées selon la classification NCI-CTC, on a utilisé le dictionnaire de codification COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) (voir le tableau 18).

Tableau 17 Manifestations indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Allergie/immunologie						
Réaction allergique/hypersensibilité (y compris fièvre médicamenteuse)	98 (9,4 %)	12 (1,2 %)	133 (12,3 %)	19 (1,8 %)	157 (14,9 %)	28 (2,7 %)
Rhinite allergique (y compris éternuements, congestion nasale, égouttement post-nasal)	83 (8,0 %)	(0,0 %)	138 (12,8 %)	(0,0 %)	97 (9,2 %)	(0,0 %)
Audition/ouïe						
Douleur dans l'oreille (otalgie)	32 (3,1 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Oreille interne/audition	26 (2,5 %)	1 (0,1 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)
Sang/moelle osseuse						
Neutrophiles/granulocytes (NAN/NAG)	23 (2,2 %)	21 (2,0 %)	34 (3,2 %)	24 (2,2 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)
Cardiovasculaire (général)						
Fonction ventriculaire gauche cardiaque	30 (2,9 %)	6 (0,6 %)	81 (7,5 %)	22 (2,0 %)	27 (2,6 %)	1 (0,1 %)
Œdème	30 (2,9 %)	(0,0 %)	37 (3,4 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	1 (0,1 %)
Hypertension	37 (3,6 %)	12 (1,2 %)	52 (4,8 %)	23 (2,1 %)	61 (5,8 %)	33 (3,1 %)
Hypotension	20 (1,9 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)
Épanchement péricardique/péricardite	14 (1,3 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	1 (0,1 %)
Phlébite (superficielle)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	22 (2,0 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Thrombose/embolie	17 (1,6 %)	16 (1,5 %)	21 (1,9 %)	19 (1,8 %)	30 (2,8 %)	28 (2,7 %)
Cardiovasculaire (arythmie)						
Palpitations	73 (7,0 %)	(0,0 %)	88 (8,2 %)	(0,0 %)	96 (9,1 %)	(0,0 %)
Tachycardie sinusale	46 (4,4 %)	4 (0,4 %)	44 (4,1 %)	1 (0,1 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Arythmies supraventriculaires (tachycardie supraventriculaire / fibrillation /flutter auriculaire)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)	8 (0,7 %)	4 (0,4 %)	10 (0,9 %)	5 (0,5 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Symptômes constitutionnels						
Fatigue (léthargie, malaise, asthénie)	858 (82,4 %)	70 (6,7 %)	905 (84,0 %)	80 (7,4 %)	879 (83,2 %)	76 (7,2 %)
Fièvre (en l'absence de neutropénie, la neutropénie étant définie comme NAG < 1,0 x 10 ⁹ /L)	144 (13,8 %)	2 (0,2 %)	170 (15,8 %)	5 (0,5 %)	115 (10,9 %)	6 (0,6 %)
Rigidité/frissons	53 (5,1 %)	(0,0 %)	86 (8,0 %)	(0,0 %)	75 (7,1 %)	(0,0 %)
Transpiration (diaphorèse)	68 (6,5 %)	(0,0 %)	66 (6,1 %)	(0,0 %)	72 (6,8 %)	(0,0 %)
Gain de poids	205 (19,7 %)	10 (1,0 %)	253 (23,5 %)	6 (0,6 %)	255 (24,1 %)	9 (0,9 %)
Perte de poids	82 (7,9 %)	2 (0,2 %)	100 (9,3 %)	2 (0,2 %)	69 (6,5 %)	3 (0,3 %)
Dermatologie/peau						
Alopécie	1025 (98,5 %)	(0,0 %)	1060 (98,4 %)	(0,0 %)	1016 (96,2 %)	2 (0,2 %)
Ecchymose (en l'absence de thrombopénie de grade 3 ou 4)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)
Sécheresse cutanée	74 (7,1 %)	(0,0 %)	96 (8,9 %)	(0,0 %)	60 (5,7 %)	(0,0 %)
Bouffées vasomotrices	46 (4,4 %)	(0,0 %)	56 (5,2 %)	(0,0 %)	76 (7,2 %)	(0,0 %)
Réaction cutanée mains-pieds	85 (8,2 %)	20 (1,9 %)	77 (7,1 %)	15 (1,4 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Réaction au point d'injection	64 (6,1 %)	3 (0,3 %)	61 (5,7 %)	1 (0,1 %)	78 (7,4 %)	2 (0,2 %)
Altérations unguéales	512 (49,2 %)	(0,0 %)	472 (43,8 %)	(0,0 %)	302 (28,6 %)	(0,0 %)
Changements dans la pigmentation (p. ex. vitiligo)	65 (6,2 %)	(0,0 %)	67 (6,2 %)	(0,0 %)	48 (4,5 %)	(0,0 %)
Prurit	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	51 (4,8 %)	1 (0,1 %)
Dermatite attribuable aux radiations	187 (18,0 %)	5 (0,5 %)	192 (17,8 %)	9 (0,8 %)	242 (22,9 %)	8 (0,8 %)
Éruption cutanée/desquamation	295 (28,3 %)	18 (1,7 %)	369 (34,3 %)	14 (1,3 %)	348 (33,0 %)	9 (0,9 %)
Plaie – infectieux	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)	33 (3,1 %)	6 (0,6 %)	38 (3,6 %)	9 (0,9 %)
Plaie – non infectieux	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Gastro-intestinal						
Anorexie	222 (21,3 %)	6 (0,6 %)	224 (20,8 %)	5 (0,5 %)	238 (22,5 %)	6 (0,6 %)
Constipation	396 (38,0 %)	8 (0,8 %)	389 (36,1 %)	15 (1,4 %)	351 (33,2 %)	6 (0,6 %)
Déshydratation	30 (2,9 %)	5 (0,5 %)	39 (3,6 %)	4 (0,4 %)	42 (4,0 %)	5 (0,5 %)
Diarrhée sans colostomie antérieure	447 (42,9 %)	32 (3,1 %)	548 (50,9 %)	60 (5,6 %)	660 (62,5 %)	57 (5,4 %)
Dyspepsie/brûlure d'estomac	205 (19,7 %)	5 (0,5 %)	262 (24,3 %)	3 (0,3 %)	254 (24,1 %)	5 (0,5 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Dysphagie, œsophagite, odynophagie (douleur à la déglutition)	45 (4,3 %)	2 (0,2 %)	45 (4,2 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	1 (0,1 %)
Flatulence	19 (1,8 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)
Gastrite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	35 (3,2 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Bouche sèche	85 (8,2 %)	(0,0 %)	54 (5,0 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	(0,0 %)
Mucosite	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)	26 (2,4 %)	2 (0,2 %)	21 (2,0 %)	1 (0,1 %)
Nausées	911 (87,5 %)	62 (6,0 %)	946 (87,8 %)	61 (5,7 %)	864 (81,8 %)	51 (4,8 %)
Rectite	29 (2,8 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	39 (3,7 %)	(0,0 %)
Modifications des glandes salivaires	11 (1,1 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	(0,0 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Odeur	14 (1,3 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
Stomatite/pharyngite (mucosite buccale/pharyngée)	681 (65,4 %)	37 (3,6 %)	717 (66,6 %)	31 (2,9 %)	562 (53,2 %)	15 (1,4 %)
Troubles du goût (dysgueusie)	298 (28,6 %)	(0,0 %)	304 (28,2 %)	(0,0 %)	320 (30,3 %)	(0,0 %)
Vomissements	577 (55,4 %)	65 (6,2 %)	616 (57,2 %)	72 (6,7 %)	434 (41,1 %)	37 (3,5 %)
Hémorragie						
Épistaxis	63 (6,1 %)	(0,0 %)	140 (13,0 %)	(0,0 %)	170 (16,1 %)	4 (0,4 %)
Saignement rectal/hématochézie	23 (2,2 %)	(0,0 %)	36 (3,3 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	1 (0,1 %)
Saignements vaginaux	34 (3,3 %)	2 (0,2 %)	24 (2,2 %)	2 (0,2 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Système endocrinien						
Bouffées de chaleur/vasomotrices	356 (34,2 %)	1 (0,1 %)	379 (35,2 %)	2 (0,2 %)	349 (33,0 %)	(0,0 %)
Infection/neutropénie fébrile						
Infection liée au cathéter	18 (1,7 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	14 (1,3 %)	26 (2,5 %)	8 (0,8 %)
Neutropénie fébrile (fièvre d'origine inconnue sans infection documentée sur le plan clinique ou microbiologique) (NAN < 1,0 × 10 ⁹ /L, fièvre de 38,5 °C)	97 (9,3 %)	96 (9,2 %)	117 (10,9 %)	117 (10,9 %)	100 (9,5 %)	100 (9,5 %)
Infection (cliniquement ou microbiologiquement documentée) avec neutropénie de grade 3 ou 4	119 (11,4 %)	116 (11,1 %)	131 (12,2 %)	129 (12,0 %)	118 (11,2 %)	118 (11,2 %)
Infection sans NAN	122 (11,7 %)	120 (11,5 %)	120 (11,1 %)	117 (10,9 %)	87 (8,2 %)	86 (8,1 %)
Infection sans neutropénie	241 (23,2 %)	33 (3,2 %)	326 (30,3 %)	50 (4,6 %)	248 (23,5 %)	37 (3,5 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Lymphatique						
Lymphatique	68 (6,5 %)	(0,0 %)	71 (6,6 %)	3 (0,3 %)	81 (7,7 %)	2 (0,2 %)
Métabolique/laboratoire						
Hyperglycémie	80 (7,7 %)	18 (1,7 %)	81 (7,5 %)	12 (1,1 %)	79 (7,5 %)	20 (1,9 %)
Hypokaliémie	17 (1,6 %)	2 (0,2 %)	22 (2,0 %)	4 (0,4 %)	24 (2,3 %)	6 (0,6 %)
Hypomagnésémie	5 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)
Appareil musculo-squelettique						
Faiblesse musculaire (non attribuable à la neuropathie)	36 (3,5 %)	2 (0,2 %)	36 (3,3 %)	3 (0,3 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Neurologie						
Dérangement cognitif/problèmes d'apprentissage	10 (1,0 %)	(0,0 %)	8 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Confusion	10 (1,0 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	2 (0,2 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)
Étourdissements/sensation de tête légère	113 (10,9 %)	6 (0,6 %)	151 (14,0 %)	7 (0,6 %)	129 (12,2 %)	4 (0,4 %)
Insomnie	234 (22,5 %)	1 (0,1 %)	278 (25,8 %)	5 (0,5 %)	252 (23,9 %)	3 (0,3 %)
Perte de mémoire	37 (3,6 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	1 (0,1 %)	31 (2,9 %)	1 (0,1 %)
Modification de l'humeur – anxiété, agitation	133 (12,8 %)	8 (0,8 %)	126 (11,7 %)	5 (0,5 %)	101 (9,6 %)	4 (0,4 %)
Modification de l'humeur – dépression	108 (10,4 %)	4 (0,4 %)	135 (12,5 %)	13 (1,2 %)	122 (11,6 %)	6 (0,6 %)
Neuropathie – motrice	55 (5,3 %)	4 (0,4 %)	68 (6,3 %)	8 (0,7 %)	45 (4,3 %)	3 (0,3 %)
Neuropathie – sensorielle	511 (49,1 %)	25 (2,4 %)	542 (50,3 %)	25 (2,3 %)	384 (36,4 %)	8 (0,8 %)
Syncope (évanouissement)	20 (1,9 %)	20 (1,9 %)	20 (1,9 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)	19 (1,8 %)
Vertiges	16 (1,5 %)	(0,0 %)	37 (3,4 %)	3 (0,3 %)	28 (2,7 %)	6 (0,6 %)
Douleurs						
Douleur abdominale ou crampes	184 (17,7 %)	7 (0,7 %)	215 (20,0 %)	8 (0,7 %)	237 (22,4 %)	8 (0,8 %)
Arthralgie (douleur articulaire)	436 (41,9 %)	34 (3,3 %)	497 (46,1 %)	35 (3,2 %)	313 (29,6 %)	15 (1,4 %)
Douleur osseuse	188 (18,1 %)	17 (1,6 %)	224 (20,8 %)	10 (0,9 %)	141 (13,4 %)	3 (0,3 %)
Douleur thoracique (non cardiaque et non pleurétique)	59 (5,7 %)	1 (0,1 %)	79 (7,3 %)	7 (0,6 %)	72 (6,8 %)	3 (0,3 %)
Céphalées	307 (29,5 %)	11 (1,1 %)	316 (29,3 %)	16 (1,5 %)	304 (28,8 %)	7 (0,7 %)
Myalgie (douleur musculaire)	551 (52,9 %)	54 (5,2 %)	600 (55,7 %)	57 (5,3 %)	412 (39,0 %)	19 (1,8 %)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme des critères NCI-CTC	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Douleur neuropathique (p. ex. douleur à la mâchoire, douleur neurologique, douleur du membre fantôme, névralgie post- infection ou neuropathies douloureuses)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	2 (0,2 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Pulmonaire						
Toux	189 (18,2 %)	3 (0,3 %)	204 (18,9 %)	3 (0,3 %)	143 (13,5 %)	(0,0 %)
Dyspnée (essoufflement)	229 (22,0 %)	12 (1,2 %)	264 (24,5 %)	30 (2,8 %)	227 (21,5 %)	23 (2,2 %)
Changements de la voix/stridor/larynx (p. ex. enrouement, perte de la voix, laryngite)	10 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)
Oculaire/visuel						
Conjonctivite	94 (9,0 %)	5 (0,5 %)	112 (10,4 %)	1 (0,1 %)	43 (4,1 %)	(0,0 %)
Sécheresse oculaire	44 (4,2 %)	(0,0 %)	53 (4,9 %)	(0,0 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
Larmoiement (yeux larmoyants)	213 (20,5 %)	(0,0 %)	258 (24,0 %)	3 (0,3 %)	124 (11,7 %)	(0,0 %)
Vision – vision floue	35 (3,4 %)	(0,0 %)	51 (4,7 %)	2 (0,2 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
Rénal/génito-urinaire						
Dysurie (douleur à la miction)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	48 (4,5 %)	(0,0 %)	56 (5,3 %)	1 (0,1 %)
Incontinence	3 (0,3 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire/miction impérieuse	26 (2,5 %)	(0,0 %)	34 (3,2 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)
Vaginite (non attribuable à une infection)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)
Fonction sexuelle/reproductive						
Menstruations irrégulières (variation par rapport au départ)	372 (35,7 %)	283 (27,2 %)	349 (32,4 %)	262 (24,3 %)	383 (36,3 %)	283 (26,8 %)
Libido	6 (0,6 %)	(0,0 %)	9 (0,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
Sécheresse vaginale	33 (3,2 %)	(0,0 %)	44 (4,1 %)	(0,0 %)	49 (4,6 %)	(0,0 %)

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; T = docétaxel; C (dans TCH) = carboplatine
Remarque : Dans l'étude BCIRG-006, toutes les manifestations indésirables de nature hématologique et non hématologique, ainsi que les manifestations indésirables de nature cardiaque étaient recueillies, ainsi que les données de laboratoire.

Tableau 18 Manifestations indésirables (tous grades confondus) survenues avec une incidence $\geq 1\%$ dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification COSTART

Terme COSTART	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Organisme entier						
Blessure accidentelle	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	20 (1,9 %)	3 (0,3 %)
Dorsalgie	83 (8,0 %)	3 (0,3 %)	133 (12,3 %)	12 (1,1 %)	97 (9,2 %)	5 (0,5 %)
Douleurs thoraciques	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Kyste	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	1 (0,1 %)
Œdème facial	12 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Fièvre	32 (3,1 %)	7 (0,7 %)	30 (2,8 %)	2 (0,2 %)	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)
Syndrome grippal	33 (3,2 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)	29 (2,7 %)	(0,0 %)
Douleur au point d'injection	23 (2,2 %)	(0,0 %)	39 (3,6 %)	(0,0 %)	40 (3,8 %)	1 (0,1 %)
Douleurs dans le cou	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Douleurs	228 (21,9 %)	5 (0,5 %)	257 (23,9 %)	8 (0,7 %)	208 (19,7 %)	3 (0,3 %)
Manifestations indésirables cardiaques (organisme entier)						
Douleurs thoraciques	7 (0,7 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Manifestations indésirables cardiaques (appareil cardiovasculaire)						
Cardiomégalie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
Trouble cardiovasculaire	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	25 (2,3 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)
Hémorragie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	2 (0,2 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Tachycardie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	18 (1,7 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	2 (0,2 %)
Appareil digestif						
Anorexie	14 (1,3 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Dyspepsie	7 (0,7 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
Œsophagite	20 (1,9 %)	2 (0,2 %)	8 (0,7 %)	(0,0 %)	12 (1,1 %)	(0,0 %)
Flatulence	16 (1,5 %)	(0,0 %)	24 (2,2 %)	(0,0 %)	22 (2,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie des gencives	1 (0,1 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	17 (1,6 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	2 (0,2 %)
Système hématologique ou lymphatique						
Lymphœdème	21 (2,0 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	(0,0 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels						
Œdème	4 (0,4 %)	(0,0 %)	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Œdème périphérique	349 (33,5 %)	4 (0,4 %)	395 (36,7 %)	4 (0,4 %)	346 (32,8 %)	2 (0,2 %)
Appareil musculo-squelettique						
Arthralgie	19 (1,8 %)	(0,0 %)	20 (1,9 %)	(0,0 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
Trouble articulaire	9 (0,9 %)	(0,0 %)	7 (0,6 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Ostéoporose	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	1 (0,1 %)	12 (1,1 %)	1 (0,1 %)
Système nerveux						
Hypertonie	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Crampes dans les jambes	8 (0,8 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	7 (0,7 %)	(0,0 %)
Neuropathie	8 (0,8 %)	1 (0,1 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Secousses musculaires	7 (0,7 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	26 (2,5 %)	(0,0 %)
Appareil respiratoire						
Pharyngite	71 (6,8 %)	(0,0 %)	83 (7,7 %)	(0,0 %)	55 (5,2 %)	2 (0,2 %)
Rhinite	111 (10,7 %)	1 (0,1 %)	142 (13,2 %)	1 (0,1 %)	108 (10,2 %)	(0,0 %)
Sinusite	18 (1,7 %)	(0,0 %)	21 (1,9 %)	1 (0,1 %)	22 (2,1 %)	1 (0,1 %)
Peau et annexes cutanées						
Acné	11 (1,1 %)	(0,0 %)	28 (2,6 %)	(0,0 %)	33 (3,1 %)	(0,0 %)
Herpes simplex	20 (1,9%)	1 (0,1%)	27 (2,5%)	4 (0,4%)	19 (1,8%)	1 (0,1%)

	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Terme COSTART	AC->T (n = 1041)	AC->T (n = 1041)	AC->TH (n = 1077)	AC->TH (n = 1077)	TCH (n = 1056)	TCH (n = 1056)
Troubles des ongles	11 (1,1 %)	(0,0 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
Prurit	10 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	1 (0,1 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Peau et annexes cutanées						
Éruption cutanée	38 (3,7 %)	1 (0,1 %)	55 (5,1 %)	(0,0 %)	42 (4,0 %)	1 (0,1 %)
Trouble cutané	6 (0,6 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)
Organes des sens						
Vision anormale	9 (0,9 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	(0,0 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	17 (1,6 %)	(0,0 %)	10 (0,9 %)	(0,0 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Douleur oculaire	16 (1,5 %)	(0,0 %)	15 (1,4 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Appareil urogénital						
Douleurs mammaires	53 (5,1 %)	(0,0 %)	57 (5,3 %)	1 (0,1 %)	61 (5,8 %)	2 (0,2 %)
Leucorrhée	16 (1,5 %)	(0,0 %)	26 (2,4 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	(0,0 %)

Le profil de toxicité du trastuzumab semble être similaire dans les quatre essais sur le traitement adjuvant. La dysfonction cardiaque est la principale préoccupation associée au traitement par trastuzumab (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cancer du sein métastatique (CSM)

Les essais cliniques réalisés avant la commercialisation ont réuni 958 patientes traitées par trastuzumab, seul ou en association avec une chimiothérapie. Les données reproduites au Tableau 20 sont issues de l'expérience avec le schéma posologique recommandé de trastuzumab dans l'essai clinique randomisé contrôlé regroupant 234 patientes qui ont reçu du trastuzumab plus une chimiothérapie et l'étude ouverte où du trastuzumab a été administré seul à 213 patientes ayant un CSM surexprimant HER2.

Tableau 19 Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0649g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Organisme entier	
Hypertrophie abdominale	3 (1,4 %)
Douleurs abdominales	47 (22,1 %)
Blessure accidentelle	12 (5,6 %)
Réaction allergique	4 (1,9 %)
Ascite	9 (4,2 %)
Asthénie	100 (46,9 %)
Dorsalgie	44 (20,7 %)
Carcinome	9 (4,2 %)
Cellulite	3 (1,4 %)
Douleurs thoraciques	46 (21,6 %)
Frissons	76 (35,7 %)
Frissons et fièvre	7 (3,3 %)
Œdème facial	4 (1,9 %)
Fièvre	83 (39,0 %)
Syndrome grippal	24 (11,3 %)
Céphalées	56 (26,3 %)
Infection	42 (19,7 %)
Inflammation au point d'injection	3 (1,4 %)
Douleur au point d'injection	4 (1,9 %)
Malaise	7 (3,3 %)
Candidose	4 (1,9 %)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Trouble des muqueuses	4 (1,9 %)
Douleurs dans le cou	11 (5,2 %)
Néoplasie	4 (1,9 %)
Douleurs	105 (49,3 %)
Douleur pelvienne	8 (3,8 %)
Procédure	4 (1,9 %)
État septique	3 (1,4 %)
Cardiovasculaire	
Trouble cardiovasculaire	3 (1,4 %)
Insuffisance cardiaque congestive	4 (1,9 %)
Arrêt cardiaque	3 (1,4 %)
Hémorragie	3 (1,4 %)
Hypertension	4 (1,9 %)
Hypotension	5 (2,3 %)
Migraine	4 (1,9 %)
Palpitations	4 (1,9 %)
Tachycardie	13 (6,1 %)
Trouble vasculaire	8 (3,8 %)
Vasodilatation	16 (7,5 %)
Appareil digestif	
Anorexie	28 (13,1 %)
Constipation	27 (12,7 %)
Diarrhée	57 (26,8 %)
Sécheresse buccale	6 (2,8 %)
Dyspepsie	17 (8,0 %)
Dysphagie	5 (2,3 %)
Flatulences	10 (4,7 %)
Gastro-entérite	3 (1,4 %)
Trouble gastro-intestinal	4 (1,9 %)
Insuffisance hépatique	4 (1,9 %)
Jaunisse	6 (2,8 %)
Sensibilité hépatique	7 (3,3 %)
Ulcération buccale	4 (1,9 %)
Nausées	79 (37,1 %)
Nausées et vomissements	16 (7,5 %)
Candidose buccale	4 (1,9 %)
Trouble rectal	4 (1,9 %)
Stomatite	9 (4,2 %)
Vomissements	60 (28,2 %)
Sang et lymph	
Anémie	9 (4,2 %)
Ecchymose	7 (3,3 %)
Anémie hypochrome	3 (1,4 %)
Leucopénie	7 (3,3 %)
Lymphadénopathie	3 (1,4 %)
Lymphœdème	4 (1,9 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Déshydratation	5 (2,3 %)
Œdème	17 (8,0 %)
Hypercalcémie	3 (1,4 %)
Hypokaliémie	8 (3,8 %)
Hypomagnésiémie	3 (1,4 %)
Œdème périphérique	21 (9,9 %)
Augmentation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT)	3 (1,4 %)
Gain de poids	4 (1,9 %)
Perte de poids	7 (3,3 %)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Appareil musculo-squelettique	
Arthralgie	13 (6,1 %)
Douleur osseuse	18 (8,5 %)
Trouble articulaire	3 (1,4 %)
Crampes dans les jambes	14 (6,6 %)
Myalgie	16 (7,5 %)
Myasthénie	6 (2,8 %)
Système nerveux	
Démarche anormale	5 (2,3 %)
Amnésie	3 (1,4 %)
Anxiété	28 (13,1 %)
Paresthésie péribulbaire	3 (1,4 %)
Confusion	4 (1,9 %)
Convulsion	4 (1,9 %)
Dépression	16 (7,5 %)
Étourdissements	28 (13,1 %)
Hypertonie	9 (4,2 %)
Insomnie	35 (16,4 %)
Nervosité	6 (2,8 %)
Neuropathie	4 (1,9 %)
Paralyse	3 (1,4 %)
Paresthésie	19 (8,9 %)
Névrite périphérique	4 (1,9 %)
Somnolence	15 (7,0 %)
Trouble de l'élocution	3 (1,4 %)
Pensées anormales	3 (1,4 %)
Tremblements	4 (1,9 %)
Vertiges	3 (1,4 %)
Appareil respiratoire	
Asthme	13 (6,1 %)
Bronchite	7 (3,3 %)
Augmentation de la toux	60 (28,2 %)
Dyspnée	49 (23,0 %)
Épistaxis	12 (5,6 %)
Laryngite	3 (1,4 %)
Trouble pulmonaire	17 (8,0 %)
Pharyngite	28 (13,1 %)
Épanchement pleural	19 (8,9 %)
Pneumonie	3 (1,4 %)
Pneumothorax	4 (1,9 %)
Rhinite	33 (15,5 %)
Sinusite	25 (11,7 %)
Altération de la voix	6 (2,8 %)
Peau et annexes cutanées	
Acné	4 (1,9 %)
Alopécie	3 (1,4 %)
Sécheresse cutanée	4 (1,9 %)
Herpes simplex	5 (2,3 %)
Zona	4 (1,9 %)
Troubles des ongles	4 (1,9 %)
Prurit	24 (11,3 %)
Éruption cutanée	30 (14,1 %)
Néoplasie cutanée bénigne	3 (1,4 %)
Ulcère cutané	3 (1,4 %)
Transpiration	8 (3,8 %)
Urticaire	4 (1,9 %)

Manifestation indésirable	Monothérapie (n = 213)
Organes des sens	
Vision anormale	3 (1,4 %)
Amblyopie	9 (4,2 %)
Conjonctivite	5 (2,3 %)
Diplopie	4 (1,9 %)
Trouble des oreilles	5 (2,3 %)
Douleur dans les oreilles	5 (2,3 %)
Perversion du goût	5 (2,3 %)
Appareil urogénital	
Carcinome mammaire	11 (5,2 %)
Douleurs mammaires	15 (7,0 %)
Dysurie	8 (3,8 %)
Hématurie	3 (1,4 %)
Fréquence urinaire	7 (3,3 %)
Infection des voies urinaires	7 (3,3 %)
Vaginite	4 (1,9 %)

Tableau 20 Manifestations indésirables dont l'incidence était ≥ 1 % chez les patientes de l'étude H0648g (jusqu'à la première progression de la maladie au cours de l'étude)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Organisme entier				
Hypertrophie abdominale	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleurs abdominales	33 (23,1 %)	25 (18,5 %)	31 (34,1 %)	21 (22,1 %)
Abcès	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Blessure accidentelle	13 (9,1 %)	6 (4,4 %)	12 (13,2 %)	3 (3,2 %)
Réaction allergique	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	7 (7,7 %)	2 (2,1 %)
Réaction anaphylactoïde	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ascite	3 (2,1 %)	6 (4,4 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Asthénie	78 (54,5 %)	74 (54,8 %)	56 (61,5 %)	54 (56,8 %)
Dorsalgie	39 (27,3 %)	21 (15,6 %)	33 (36,3 %)	29 (30,5 %)
Carcinome	6 (4,2 %)	12 (8,9 %)	7 (7,7 %)	6 (6,3 %)
Cellulite	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	5 (5,3 %)
Douleurs thoraciques	29 (20,3 %)	28 (20,7 %)	27 (29,7 %)	26 (27,4 %)
Douleur thoracique sous le sternum	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Frissons	50 (35,0 %)	15 (11,1 %)	38 (41,8 %)	4 (4,2 %)
Frissons et fièvre	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Kyste	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Œdème facial	2 (1,4 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	6 (6,3 %)
Douleur faciale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Fièvre	80 (55,9 %)	45 (33,3 %)	43 (47,3 %)	22 (23,2 %)
Syndrome grippal	17 (11,9 %)	8 (5,9 %)	11 (12,1 %)	5 (5,3 %)
Céphalées	63 (44,1 %)	42 (31,1 %)	33 (36,3 %)	27 (28,4 %)
Hydrocéphalie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hypothermie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles immunitaires	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Infection	67 (46,9 %)	41 (30,4 %)	42 (46,2 %)	26 (27,4 %)
Œdème au point d'infection	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie au point d'injection	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Hypersensibilité au point d'injection	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Inflammation au point d'injection	12 (8,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Douleur au point d'injection	8 (5,6 %)	4 (3,0 %)	4 (4,4 %)	5 (5,3 %)
Réaction au point d'injection	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	6 (6,6 %)	1 (1,1 %)
Anomalie des épreuves de laboratoire	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Candidose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Malaise	4 (2,8 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	4 (4,2 %)
Candidose	3 (2,1 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Trouble des muqueuses	31 (21,7 %)	25 (18,5 %)	10 (11,0 %)	7 (7,4 %)
Douleurs dans le cou	15 (10,5 %)	11 (8,1 %)	8 (8,8 %)	5 (5,3 %)
Rigidité du cou	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Nécrose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Néoplasie	5 (3,5 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Douleurs	82 (57,3 %)	56 (41,5 %)	55 (60,4 %)	58 (61,1 %)
Douleur pelvienne	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
Réaction de photosensibilité	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Procédure	11 (7,7 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Lésion attribuable aux radiations	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Réaction non évaluable	14 (9,8 %)	9 (6,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
État septique	10 (7,0 %)	9 (6,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Mort subite	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Angine de poitrine	3 (2,14 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Arythmie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Fibrillation auriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Flutter auriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Bradycardie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cardiomégalie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cardiomyopathie	10 (7,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble cardiovasculaire	3 (2,1 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Accident vasculaire cérébrale	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Insuffisance cardiaque congestive	17 (11,9 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Thrombophlébite profonde	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Anomalie de l'électrocardiogramme	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Endocardite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Arrêt cardiaque	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Insuffisance cardiaque	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hémorragie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Hypertension	5 (3,5 %)	4 (3,0 %)	5 (5,5 %)	4 (4,2 %)
Hypotension	10 (7,0 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Insuffisance cardiaque gauche	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	5 (5,5 %)	(0,0 %)
Migraine	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Ischémie myocardique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Pâleur	7 (4,9 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Palpitations	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Épanchement péricardique	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire périphérique	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Phlébite	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hypotension orthostatique	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Embolie pulmonaire	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Choc	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bradycardie sinusale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Syncope	4 (2,8%)	3 (2,2%)	4 (4,4%)	3 (3,2%)
Tachycardie	14 (9,8 %)	7 (5,2 %)	11 (12,1 %)	4 (4,2 %)
Thrombophlébite	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombose	3 (2,1 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Varice	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble vasculaire	9 (6,3 %)	7 (5,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Vasodilatation	25 (17,5 %)	22 (16,3 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Fibrillation ventriculaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Tachycardie ventriculaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Appareil digestif				
Selles anormales	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Anorexie	44 (30,8 %)	35 (25,9 %)	22 (24,2 %)	15 (15,8 %)
Chéilite	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cholélithiase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cirrhose hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Colite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Constipation	51 (35,7 %)	38 (28,1 %)	23 (25,3 %)	26 (27,4 %)
Diarrhée	64 (44,8 %)	34 (25,2 %)	41 (45,1 %)	28 (29,5 %)
Sécheresse buccale	9 (6,3 %)	12 (8,9 %)	7 (7,7 %)	5 (5,3 %)
Dyspepsie	32 (22,4 %)	27 (20,0 %)	16 (17,6 %)	15 (15,8 %)
Dysphagie	11 (7,7 %)	5 (3,7 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Éructations	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sténose œsophagienne	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ulcère œsophagien	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œsophagite	2 (1,4 %)	8 (5,9 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Impaction fécale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Incontinence fécale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Flatulences	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	5 (5,3 %)
Gastrite	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Gastro-entérite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Carcinome gastro-intestinal	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble gastro-intestinal	7 (4,9 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Hémorragie gastro-intestinale	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Gingivite	4 (2,8 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Glossite	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie des gencives	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hématémèse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Insuffisance hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Néoplasie hépatique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hépatite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hépatomégalie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Hépatosplénomégalie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Iléus	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de l'appétit	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Augmentation de la salivation	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Obstruction intestinale	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Jaunisse	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	4 (4,2 %)
Lésion hépatique	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Anomalies de tests de la fonction hépatique	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Sensibilité hépatique	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Méléna	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Ulcération buccale	17 (11,9 %)	19 (14,1 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Nausées	109 (76,2 %)	107 (79,3 %)	46 (50,5 %)	46 (48,4 %)
Nausées et vomissements	26 (18,2 %)	12 (8,9 %)	13 (14,3 %)	11 (11,6 %)
Candidose buccale	5 (3,5 %)	6 (4,4 %)	4 (4,4 %)	6 (6,3 %)
Abcès parodontal	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Colite pseudomembraneuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rectal	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	6 (6,6 %)	(0,0 %)
Hémorragie rectale	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Ulcère à l'estomac	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite	43 (30,1 %)	42 (31,1 %)	9 (9,9 %)	7 (7,4 %)
Ténesme	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Soif	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Décoloration de la langue	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble de la langue	2 (1,4 %)	7 (5,2 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Décoloration des dents	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles dentaires	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Stomatite ulcéralive	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Vomissements	76 (53,1 %)	66 (48,9 %)	34 (37,4 %)	27 (28,4 %)
Système endocrinien				
Syndrome de Cushing	1 (0,7 %)	4 (3,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Diabète sucré	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goitre	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperthyroïdie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypothyroïdie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thyroïdite	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sang et lymph				
Leucémie aiguë	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anémie	50 (35,0 %)	34 (25,2 %)	13 (14,3 %)	9 (9,5 %)
Augmentation du temps de saignement	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble la coagulation	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Ecchymose	9 (6,3 %)	3 (2,2 %)	7 (7,7 %)	2 (2,1 %)
Anémie hémolytique	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anémie hypochrome	8 (5,6 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Leucocytose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Leucopénie	74 (51,7 %)	45 (33,3 %)	22 (24,2 %)	16 (16,8 %)
Lymphadénopathie	6 (4,2 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Lymphangite	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Lymphœdème	8 (5,6 %)	4 (3,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Dépression médullaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Arrêt de la maturation myéloïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pancytopenie	5 (3,5 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Pétéchie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Purpura	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Thrombocytémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Thrombopénie	16 (11,2 %)	12 (8,9 %)	3 (3,3 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de la thromboplastine	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Acidose	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Augmentation de la phosphatase alcaline	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Bilirubinémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Cachexie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la créatinine	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Déshydratation	15 (10,5 %)	5 (3,7 %)	8 (8,8 %)	9 (9,5 %)
Œdème	16 (11,2 %)	7 (5,2 %)	9 (9,9 %)	8 (8,4 %)
Anomalie des électrolytes	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Diminution de la tolérance au glucose	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Goutte	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Retard de croissance	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie de la cicatrisation	4 (2,8 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hypercalcémie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	6 (6,3 %)
Hypercholestérolémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperglycémie	2 (1,4 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,14 %)
Hyperkaliémie	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypernatrémie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Hyperuricémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hypervolémie	(0,0%)	2 (1,5%)	(0,0%)	(0,0%)
Hypocalcémie	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoglycémie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Hypokaliémie	18 (12,6 %)	6 (4,4 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hypomagnésémie	3 (2,1%)	1 (0,7%)	1 (1,1%)	(0,0%)
Hyponatrémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypophosphatémie	(0,0%)	(0,0%)	(0,0%)	1 (1,1%)
Hypoprotéinémie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Augmentation de la lactico-déshydrogénase	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de l'azote uréique du sang	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œdème périphérique	29 (20,3 %)	23 (17,0 %)	20 (22,0 %)	19 (20,0 %)
Augmentation de la transaminase glutamique oxalo-acétique sérique (SGOT)	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT)	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Gain de poids	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Perte de poids	12 (8,4 %)	8 (5,9 %)	7 (7,7 %)	5 (5,3 %)
Appareil musculo-squelettique				
Arthralgie	12 (8,4 %)	13 (9,6 %)	34 (37,4 %)	20 (21,1 %)
Arthrite	3 (2,1 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Trouble osseux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Nécrose osseuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Douleur osseuse	10 (7,0 %)	9 (6,7 %)	22 (24,2 %)	17 (17,9 %)
Trouble articulaire	5 (3,5 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Crampes dans les jambes	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Myalgie	19 (13,3 %)	17 (12,6 %)	35 (38,5 %)	34 (35,8 %)
Myasthénie	4 (2,8 %)	8 (5,9 %)	6 (6,6 %)	8 (8,4 %)
Myopathie	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Myosite	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ostéoporose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Fracture pathologique	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Polyarthrite rhumatoïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Contracture des tendons	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ténosynovite	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Secousses musculaires	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Système nerveux				
Rêves anormaux	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Démarche anormale	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	4 (4,2 %)
Agitation	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Amnésie	3 (2,1 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Anxiété	26 (18,2 %)	19 (14,1 %)	17 (18,7 %)	14 (14,7 %)
Ataxie	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	6 (6,6 %)	4 (4,2 %)
Œdème cérébral	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Paresthésie périlabiale	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Coma	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Confusion	8 (5,6 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	6 (6,3 %)
Convulsion	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Dépression	28 (19,6 %)	16 (11,9 %)	11 (12,1 %)	12 (12,6 %)
Étourdissements	34 (23,8 %)	24 (17,8 %)	20 (22,0 %)	23 (24,2 %)
Dystonie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Labilité émotionnelle	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Euphorie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Syndrome extrapyramidal	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pied tombant	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Syndrome de Guillain-Barré	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Hallucinations	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Hyperesthésie	3 (2,1 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Hyperkinésie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Hypertonie	11 (7,7 %)	3 (2,2 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)
Hypoesthésie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Hypocinésie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Incoordination	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	3 (3,2 %)
Insomnie	42 (29,4 %)	21 (15,6 %)	23 (25,3 %)	12 (12,6 %)
Méningite	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Trouble du mouvement	(0,0 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Nervosité	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)
Névrалgie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Neuropathie	5 (3,5 %)	6 (4,4 %)	12 (13,2 %)	5 (5,3 %)
Névrose	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Nystagmus	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Réaction paranoïde	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Paraplégie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Paresthésie	24 (16,8 %)	15 (11,1 %)	43 (47,3 %)	37 (38,9 %)
Névrite périphérique	3 (2,1 %)	3 (2,2 %)	21 (23,1 %)	15 (15,8 %)
Diminution des réflexes	(0,0 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Augmentation des réflexes	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Troubles du sommeil	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Somnolence	15 (10,5 %)	20 (14,8 %)	9 (9,9 %)	9 (9,5 %)
Trouble de l'élocution	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Pensées anormales	5 (3,5 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Tremblements	5 (3,5 %)	2 (1,5 %)	4 (4,4 %)	4 (4,2 %)
Vertiges	4 (2,8 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Faiblesse	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Appareil respiratoire				
Apnée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Asthme	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	2 (2,1 %)
Bronchite	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	6 (6,6 %)	2 (2,1 %)
Carcinome pulmonaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation de la toux	62 (43,4 %)	38 (28,1 %)	38 (41,8 %)	21 (22,1 %)
Sécheresse nasale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Dyspnée	60 (42,0 %)	33 (24,4 %)	25 (27,5 %)	25 (26,3 %)
Épistaxis	10 (7,0 %)	8 (5,9 %)	16 (17,6 %)	4 (4,2 %)
Hémoptysie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Hoquet	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hyperventilation	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hypoxie	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	5 (5,3 %)
Laryngisme	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Laryngite	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Œdème laryngé	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble pulmonaire	12 (8,4 %)	4 (3,0 %)	7 (7,7 %)	7 (7,4 %)
Œdème pulmonaire	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Pharyngite	43 (30,1 %)	25 (18,5 %)	20 (22,0 %)	13 (13,7 %)
Trouble pleural	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Épanchement pleural	9 (6,3 %)	4 (3,0 %)	6 (6,6 %)	5 (5,3 %)
Pneumonie	9 (6,3 %)	4 (3,0 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Pneumothorax	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble respiratoire	3 (2,1 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Rhinite	31 (21,7 %)	21 (15,6 %)	20 (22,0 %)	5 (5,3 %)
Sinusite	18 (12,6 %)	8 (5,9 %)	19 (20,9 %)	7 (7,4 %)
Changement des expectorations	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Augmentation des expectorations	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Paralysie des cordes vocales	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Altération de la voix	5 (3,5 %)	(0,0 %)	4 (4,4 %)	3 (3,2 %)
Peau et annexes cutanées				
Acné	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)
Alopécie	83 (58,0 %)	80 (59,3 %)	51 (56,0 %)	53 (55,8 %)
Dermatite de contact	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Candidose cutanée	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Sécheresse cutanée	1 (0,7 %)	7 (5,2 %)	4 (4,4 %)	4 (4,2 %)
Eczéma	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Dermatite exfoliative	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	2 (2,1 %)
Dermatite fongique	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Furonculose	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Herpes simplex	10 (7,0 %)	11 (8,1 %)	11 (12,1 %)	3 (3,2 %)
Zona	4 (2,8 %)	4 (3,0 %)	4 (4,4 %)	2 (2,1 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Éruption maculo-papuleuse	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Mélanose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Troubles des ongles	6 (4,2 %)	5 (3,7 %)	4 (4,4 %)	1 (1,1 %)
Prurit	11 (7,7 %)	8 (5,9 %)	13 (14,3 %)	12 (12,6 %)
Psoriasis	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Éruption purpurique	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Éruption pustuleuse	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Éruption cutanée	38 (26,6 %)	23 (17,0 %)	35 (38,5 %)	17 (17,9 %)
Séborrhée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Décoloration cutanée	7 (4,9 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Trouble cutané	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Hypertrophie cutanée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Mélanome cutané	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Nodule cutané	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ulcère cutané	8 (5,6 %)	6 (4,4 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Nodule sous-cutané	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Transpiration	13 (9,1 %)	10 (7,4 %)	7 (7,7 %)	3 (3,2 %)
Urticaire	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Éruption vésiculo-bulleuse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Organes des sens				
Vision anormale	11 (7,7 %)	3 (2,2 %)	6 (6,6 %)	3 (3,2 %)
Amblyopie	8 (5,6 %)	5 (3,7 %)	5 (5,5 %)	6 (6,3 %)
Blépharite	(0,0 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cécité	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Cataracte précisée	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Conjonctivite	12 (8,4 %)	9 (6,7 %)	6 (6,6 %)	2 (2,1 %)
Lésion cornéenne	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Surdité	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Diplopie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Sécheresse oculaire	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Trouble des oreilles	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur dans les oreilles	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Trouble oculaire	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie oculaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Douleur oculaire	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Glaucome	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hyperacousie	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Kératite	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Trouble du larmoiement	7 (4,9 %)	12 (8,9 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Otite moyenne	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Parosmie	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Photophobie	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Ptosis	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Occlusion de l'artère rétinienne	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble rétinien	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Strabisme	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Perte du goût	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	3 (3,2 %)
Perversion du goût	16 (11,2 %)	18 (13,3 %)	5 (5,5 %)	3 (3,2 %)
Acouphène	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	2 (2,1 %)
Trouble vestibulaire	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie du champ de vision	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Trouble du corps vitré	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + Paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
Appareil urogénital				
Insuffisance rénale aiguë	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Albuminurie	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Aménorrhée	2 (1,4 %)	5 (3,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Carcinome mammaire	6 (4,2 %)	3 (2,2 %)	2 (2,2 %)	5 (5,3 %)
Hypertrophie mammaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Néoplasie mammaire	3 (2,14 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Douleurs mammaires	8 (5,6 %)	7 (5,2 %)	2 (2,2 %)	6 (6,3 %)
Cystite	1 (0,7 %)	3 (2,2 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Dysménorrhée	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Dyspareunie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Dysurie	6 (4,2 %)	7 (5,2 %)	3 (3,3 %)	3 (3,2 %)
Maladie fibrokystique du sein	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hématurie	3 (2,1 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Hydronéphrose	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Insuffisance rénale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Anomalie de la fonction rénale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Douleur rénale	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Leucorrhée	6 (4,2 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Mastite	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Ménopause	3 (2,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Ménorragie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Trouble menstruel	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Métrorragie	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Nycturie	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Oligurie	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Résultat douteux au test de Papanicolaou	(0,0 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Polyurie	(0,0 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire	5 (3,5 %)	8 (5,9 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Incontinence urinaire	7 (4,9 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Rétention urinaire	2 (1,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Trouble des voies urinaires	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Infection des voies urinaires	19 (13,3 %)	9 (6,7 %)	17 (18,7 %)	13 (13,7 %)
Miction impérieuse	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	(0,0 %)
Altération de la miction	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Anomalie des urines	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
Hémorragie vaginale	(0,0 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)
Candidose vaginale	9 (6,3 %)	2 (1,5 %)	2 (2,2 %)	1 (1,1 %)
Vaginite	7 (4,9 %)	8 (5,9 %)	5 (5,5 %)	1 (1,1 %)

Autres manifestations indésirables graves

Les manifestations indésirables graves suivantes se sont produites chez au moins une des 958 patientes traitées par trastuzumab dans les essais cliniques sur le CSM menés avant l'approbation de mise en marché :

Organisme entier : hypertrophie abdominale, réaction allergique, réaction anaphylactoïde, ascite, carcinome, cellulite, frissons et fièvre, décès, dermatomyosite, hydrocéphalie, nécrose, néoplasie, douleur pelvienne, lésion attribuable aux radiations, état septique, malaise

Appareil cardiovasculaire : fibrillation auriculaire, cardiomyopathie, trouble cardiovasculaire,

accident cérébrovasculaire, thrombophlébite profonde, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, hémorragie, hypotension, épanchement péricardique, embolie pulmonaire, thrombophlébite, thrombose, syncope, choc, tachycardie supraventriculaire, trouble vasculaire, arythmie ventriculaire

Appareil digestif : colite, dysphagie, hémorragie œsophagienne, ulcère œsophagien, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, hématomérose, coma hépatique, insuffisance hépatique, néoplasie hépatique, hépatite, hépatomégalie, iléus, obstruction intestinale, sensibilité hépatique, pancréatite, Hémorragie d'un ulcère peptique, colite pseudomembraneuse, hémorragie rectale

Système endocrinien : hypothyroïdie

Sang : leucémie aiguë, trouble de la coagulation, lymphangite, dépression médullaire, arrêt de la maturation myéloïde, pancytopenie

Troubles métaboliques : bilirubinémie, retard de croissance, hypercalcémie, hyponatrémie, hypoglycémie, hypomagnésémie, perte de poids

Appareil musculo-squelettique : fracture pathologique, nécrose osseuse, myopathie

Système nerveux : ataxie, néoplasie du SNC, confusion, convulsion, grand mal, réaction maniaque, pensée anormale

Appareil respiratoire : apnée, asthme, hypoxie, laryngite, trouble pulmonaire, œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumonie, pneumothorax, trouble respiratoire

Peau : zona, ulcération cutanée, peau sèche

Organes des sens : amblyopie, surdité, occlusion de l'artère rétinienne

Appareil urogénital : carcinome mammaire, néoplasie mammaire, cancer du col de l'utérus, hématurie, cystite hémorragique, hydronéphrose, insuffisance rénale, anomalie de la fonction rénale, pyélonéphrite, hémorragie vaginale

Avant d'administrer HERZUMA® en association avec pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet

Cancer gastrique métastatique (CGM)

L'étude ToGA (BO18255) était une étude de phase III, randomisée, ouverte et multicentrique comparant le trastuzumab en association avec une fluoropyrimidine et le cisplatine et la chimiothérapie seule chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique HER2-positif. Seuls 3,4 % des patients de chaque groupe de traitement présentaient un cancer au stade localement avancé. Chez la majorité des patients, le cancer était métastatique.

Les réactions indésirables qui se sont produites avec une incidence supérieure ou égale à 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) sont présentées au Tableau 21.

Tableau 21 Réactions indésirables survenues avec une incidence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)

	Fluoropyrimidine/cisplatine (FP) N = 290 N ^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine (H+FP) N = 294 N ^{bre} (%)
Troubles hématologiques ou lymphatiques		
Neutropénie	165 (57)	157 (53)
Anémie	61 (21)	81 (28)
Thrombopénie	33 (11)	47 (16)
Neutropénie fébrile	8 (3)	15 (5)
Leucopénie	11 (4)	11 (4)
Troubles cardiaques		

	Fluoropyrimidine/cisplatine (FP) N = 290 N ^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine (H+FP) N = 294 N ^{bre} (%)
Palpitations	2 (<1)	6 (2)
Troubles de l'oreille ou du labyrinthe		
Surdité	1 (<1)	8 (3)
Troubles oculaires		
Larmoiement accru	2 (<1)	5 (2)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	184 (63)	197 (67)
Vomissements	134 (46)	147 (50)
Diarrhée	80 (28)	109 (37)
Constipation	93 (32)	75 (26)
Stomatite	43 (15)	72 (24)
Douleurs abdominales	42 (14)	46 (16)
Douleurs abdominales supérieures	15 (5)	27 (9)
Dyspepsie	16 (6)	18 (6)
Hémorroïdes	3 (1)	5 (2)
Gêne abdominale	3 (1)	3 (1)
Sécheresse buccale	2 (<1)	4 (1)
Troubles généraux et au point d'administration		
Fatigue	82 (28)	102 (35)
Asthénie	53 (18)	55 (19)
Pyrexie	36 (12)	54 (18)
Inflammation des muqueuses	18 (6)	37 (13)
Œdème	25 (9)	22 (7)
Œdème périphérique	12 (4)	17 (6)
Frissons	-	23 (8)
Douleurs thoraciques	4 (1)	8 (3)
Malaise	6 (2)	6 (2)
Douleurs	4 (1)	5 (2)
Réaction liée à la perfusion	-	3 (1)
Troubles hépatobiliaires :		
Anomalie de la fonction hépatique	3 (1)	3 (1)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	17 (6)	37 (13)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3)	15 (5)
Pneumonie	2 (< 1)	9 (3)
Cystite	1 (<1)	5 (2)
Pharyngite	2 (< 1)	4 (1)
Infection des voies respiratoires	3 (1)	3 (1)
Infection	2 (< 1)	3 (1)
Grippe	1 (< 1)	4 (1)
Troubles immunitaires		
Hypersensibilité	3 (1)	6 (2)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	2 (< 1)	3 (1)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	40 (14)	69 (23)
Diminution du taux d'hémoglobine	2 (< 1)	7 (2)
Diminution de la numération plaquettaire	6 (2)	1 (< 1)
Diminution de la numération des neutrophiles	3 (1)	3 (1)

	Fluoropyrimidine/cisplatine (FP) N = 290 N ^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine (H+FP) N = 294 N ^{bre} (%)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	133 (46)	135 (46)
Hyperkaliémie	3 (1)	-
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	15 (5)	12 (4)
Douleurs dans les extrémités	7 (2)	4 (1)
Arthralgie	2 (< 1)	7 (2)
Douleurs musculo-squelettiques	4 (1)	5 (2)
Myalgie	3 (1)	4 (1)
Faiblesse musculaire	3 (1)	2 (< 1)
Spasmes musculaires	1 (< 1)	3 (1)
Douleurs musculo-squelettiques thoraciques	3 (1)	1 (< 1)
Douleurs dans le cou	1 (< 1)	3 (1)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	28 (10)	31 (11)
Neuropathie sensorielle	24 (8)	23 (8)
Neuropathie périphérique	21 (7)	24 (8)
Dysgueusie	14 (5)	28 (10)
Céphalées	19 (7)	14 (5)
Paresthésie	9 (3)	9 (3)
Léthargie	8 (3)	6 (2)
Neuropathie motrice périphérique	6 (2)	8 (3)
Tremblements	5 (2)	3 (1)
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	39 (13)	47 (16)
Néphropathie toxique	12 (4)	18 (6)
Insuffisance rénale aiguë	2 (< 1)	3 (1)
Insuffisance rénale	1 (< 1)	3 (1)
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux		
Toux	17 (6)	19 (6)
Dyspnée	16 (6)	9 (3)
Épistaxis	9 (3)	13 (4)
Rhinorrhée	2 (< 1)	6 (2)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	20 (7)	24 (8)
Dépression	5 (2)	4 (1)
Anxiété	5 (2)	3 (1)
Troubles du sommeil	3 (1)	2 (< 1)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	64 (22)	75 (26)
Alopécie	27 (9)	32 (11)
Éruption cutanée	12 (4)	16 (5)
Troubles des ongles	6 (2)	13 (4)
Sécheresse cutanée	4 (1)	10 (3)
Prurit	3 (1)	8 (3)
Urticaire	3 (1)	3 (1)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (2)	11 (4)

	Fluoropyrimidine/cisplatine (FP) N = 290 N ^{bre} (%)	Trastuzumab/fluoropyrimidine/ cisplatine (H+FP) N = 294 N ^{bre} (%)
Hypotension	6 (2)	6 (2)

Manifestations indésirables d'intérêt particulier

Les sous-sections suivantes donnent de l'information supplémentaire sur les manifestations indésirables observées dans les essais cliniques dans le cancer du sein au stade précoce, le CSM, le cancer gastrique métastatique ou après la commercialisation.

Toxicités cardiaques (cancer du sein précoce et cancer du sein métastatique)

Pour une description des toxicités cardiaques, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Toxicités cardiaques (cancer gastrique métastatique)

Dans l'étude (BO18255), la valeur de la FEVG médiane était, au moment de la sélection, de 64 % (écart de 48 à 90 %) dans le groupe FP et de 65 % (écart de 50 à 86 %) dans le groupe FP+H. Au départ, une valeur de FEVG de 50 % ou plus (mesurée par échographie ou MUGA) était exigée.

La majorité des diminutions de la FEVG relevées dans l'étude ToGA (BO18255) étaient asymptomatiques, à l'exception d'une patiente du groupe recevant du trastuzumab dont la diminution de la VEGF a coïncidé avec l'insuffisance cardiaque.

Tableau 22 Résumé des variations de la FEVG par rapport aux valeurs initiales dans l'étude ToGA (BO18255)

Diminution de la FEVG : valeur la plus basse après la sélection	FP/Cisplatine (N = 290) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/cisplatine (N = 294) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)
*Diminution de la FEVG de ≥ 10 %, à une valeur < 50 %	1,1 %	4,6 %
Valeur absolue < 50 %	1,1 %	5,9 %
*Diminution de la FEVG De ≥ 10 %, à une valeur de ≥ 50 %	11,8 %	16,5 %

*Ne comprend que les patientes dont la méthode d'évaluation lors de cette visite était la même que celle de leurs évaluations initiales (F + C, n = 187 et H + FC = 237).

Tableau 23 Manifestations cardiaques indésirables dans l'étude ToGA (BO18255)

	FP/Cisplatine (N = 290) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/Cisplatine (N = 294) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)
Nombre total de manifestations indésirables (MI) cardiaques	6 %	6 %
≥ MI de grade 3 selon les critères NCI-CTC v.3.0	*3 %	**1 %

*9 patientes ayant présenté 9 manifestations

** 4 patientes ayant présenté 5 manifestations

Symptômes liés à la perfusion

Pendant la première perfusion de trastuzumab, on observe souvent des frissons ou de la fièvre chez les patients. Les autres signes ou symptômes peuvent inclure : nausées, vomissements, douleur, rigidité, céphalées, toux, étourdissements, éruption cutanée, asthénie et hypertension. Les symptômes sont généralement d'intensité légère ou modérée, et se produisent rarement avec les perfusions subséquentes de trastuzumab. Les symptômes peuvent être traités avec un

analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou l'acétaminophène, ou un antihistaminique comme la diphenhydramine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'interruption de la perfusion a été rare. Certaines manifestations indésirables aux perfusions de trastuzumab, notamment la dyspnée, l'hypotension, la respiration sifflante, le bronchospasme, la tachycardie, la diminution de la saturation en oxygène et la détresse respiratoire, peuvent être graves et potentiellement mortelles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hématotoxicité

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé sur le CSM (H0648g), l'hématotoxicité de grade 3 ou 4² (selon l'OMS) a été observée chez 63 % des patientes traitées par trastuzumab et une association anthracycline-cyclophosphamide, comparativement à 62 % des patientes traitées par une association anthracycline-cyclophosphamide sans trastuzumab. Il y a eu une augmentation de l'hématotoxicité de grade 3 ou 4 (OMS) chez les patientes traitées par l'association trastuzumab-paclitaxel, comparativement aux patientes ayant reçu seulement le paclitaxel (34 % vs 21 %).

Lors d'un essai randomisé et contrôlé mené après la commercialisation chez des patientes atteintes de CSM, le taux d'hématotoxicité était plus élevé chez les patientes recevant trastuzumab et le docétaxel que chez celles sous le docétaxel seul (32 % vs 22 % de neutropénie de grade 3/4, selon les critères du NCI-CTC). L'incidence de neutropénie fébrile/état septique neutropénique était aussi plus élevée chez les patientes traitées par trastuzumab et docétaxel que chez celles traitées uniquement par le docétaxel (23 % vs 17 %, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Anémie et leucopénie

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé sur le CSM, l'incidence d'anémie et de leucopénie a été plus élevée dans le groupe recevant trastuzumab et la chimiothérapie (26,9 % et 41 %), surtout dans le sous-groupe trastuzumab-AC (35,0 % et 51,7 %), que dans le groupe recevant la chimiothérapie seule (18,7 % et 26,5 %). Les manifestations cytopéniques étaient en majeure partie d'intensité légère ou modérée et réversibles et n'ont entraîné le retrait du trastuzumab dans aucun cas.

L'hématotoxicité est rare à la suite de l'administration de trastuzumab comme monothérapie; en effet, l'incidence de toxicité de grade 3 en ce qui concerne les leucocytes, les plaquettes et l'hémoglobine était < 1 %. Aucune toxicité de grade 4 n'a été notée.

Dans l'étude B-31, l'incidence d'anémie de grade 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule (3,2 % vs 3,1 %). L'incidence de leucopénie de grade 3 à 5 était plus faible chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (10,0 % vs 10,7 %).

Dans l'étude N9831, l'incidence d'anémie de grade 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab + chimiothérapie et chimiothérapie seule (0,2 % vs 0,0 %). L'incidence de

² Hématotoxicité de grade 3 selon l'OMS : hémoglobine = 6,5-7,9 g/100 mL, 65-79 g/L, 4,0-4,9 mmol/L; leucocytes (1000/mm³) = 1,0-1,9; granulocytes (1000/mm³) = 0,5-0,9; plaquettes (1000/mm³) = 25-49.

Hématotoxicité de grade 4 selon l'OMS : hémoglobine = < 6,5 g/100 mL, < 65 g/L, 4,0 mmol/L; leucocytes (1000/mm³) = < 1,0; granulocytes (1000/mm³) = < 0,5; plaquettes (1000/mm³) = < 25.

leucopénie de grade 3 à 5 était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (8,5 % vs 7,7 %).

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence d'anémie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC v 2,0 était comparable entre le groupe AC-T (4,4 %) et le groupe AC-TH (4,9 %). Le groupe TCH avait une plus grande incidence d'anémie de grade 3 ou 4 (8,3 %), comme on peut s'y attendre en raison du profil de toxicité connu du carboplatine. L'incidence de leucopénie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC v 2,0 (52,7 % AC-T, 61,5 % AC-TH et 49,9 % TCH) était semblable chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule.

Thrombopénie

Dans l'essai HERA sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie (0,1 % vs 0,06 %) était comparable chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule.

Dans l'étude B-31 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie (2,2 % dans le groupe AC→TH vs 2,5 % dans le groupe AC→T) était inférieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule.

Dans l'étude N9831 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie (0 % dans le groupe AC→TH vs 0,3 % dans le groupe AC→T) était inférieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule.

Dans l'étude BCIRG-006 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de thrombopénie de grade 3 ou 4 (5,6 % dans le groupe AC→T, 6,8 % dans le groupe AC→TH) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de thrombopénie de grade 3 ou 4 dans le groupe TCH (9,8 %) était supérieure à ce que l'on aurait pu prévoir en raison du profil de toxicité connu du carboplatine.

Neutropénie

Dans l'essai HERA sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de neutropénie (0,4 % vs 0,2 %) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule.

Dans l'étude B-31 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de neutropénie fébrile (3,8 % dans le groupe AC→TH vs 4,7 % dans le groupe AC→T) était inférieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie (grade 3-5) (10,4 % dans le groupe AC→TH vs 9,9 % dans le groupe AC→T) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule.

Dans l'étude N9831 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence de neutropénie fébrile (5,9 % dans le groupe AC→TH vs 4,3 % dans le groupe AC→T) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie (grade 3-5) (29,5 % dans le groupe AC→TH vs 27,3 % dans le groupe AC→T) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule.

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de neutropénie fébrile selon la classification NCI-CTC v 2,0 (10,9 % dans le groupe AC→TH, 9,6 % dans le groupe TCH et 9,3 % dans le groupe AC→T) était comparable entre les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie de grade 3 ou 4 selon la classification NCI-CTC v 2,0 (72,5 % dans le groupe AC→TH, 67,0 % dans le groupe TCH et 64,6 % dans le groupe AC→T) était comparable entre les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie et celles du groupe chimiothérapie seule.

Infection

Dans trois études sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence d'infection était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule (HERA : 29 % vs 12 %; B-31 : 32 % AC→TH vs 28 % AC→T; N9831 : 7,3 % AC→TH vs 4,7 % AC→T).

Dans l'étude BCIRG-006 sur le cancer du sein au stade précoce, l'incidence globale d'infection (tous grades confondus) était supérieure avec l'ajout de trastuzumab au schéma AC→T, mais pas au schéma TCH [44 % (AC→TH), 37 % (TCH), 38 % (AC→T)]. Les incidences d'infection de grade 3/4 selon le NCI-CTC étaient semblables [25 % (AC→TH), 21 % (TCH), 23 % (AC→T)] dans les trois groupes.

Dans un essai clinique randomisé et contrôlé sur le CSM, une incidence accrue d'infections, surtout de légères infections des voies respiratoires supérieures sans conséquence clinique importante et des infections liées au cathéter, a été observée chez les patientes recevant du trastuzumab en association avec la chimiothérapie.

Dans l'étude ToGA (BO18255) dans le cancer gastrique métastatique, des infections et des infestations ont été signalées chez 20 % des patients du groupe FP et 32 % des patients du groupe FP+H. Les principaux contributeurs à l'incidence supérieure d'infections et d'infestations dans le groupe trastuzumab étaient la rhinopharyngite (6 % dans le groupe FP vs 13 % dans le groupe FP+H) et l'infection des voies respiratoires supérieures (3 % vs 5 %).

Réactions d'hypersensibilité comme l'anaphylaxie et les manifestations pulmonaires

Dans l'essai HERA, il y a eu 4 cas de pneumonie interstitielle chez les patientes traitées par trastuzumab et aucun cas dans le groupe témoin.

L'incidence de réactions allergiques (chimiothérapie seule vs trastuzumab + chimiothérapie : 3,7 % vs 3,4 % dans l'étude B-31 et 1,2 % vs 0,3 % dans l'étude N9831) était comparable entre les deux groupes de traitement dans les deux études.

L'incidence de manifestations pulmonaires dans l'analyse originale pour les études sur le traitement adjuvant (16,1 % vs 7,8 % dans l'étude B-31 et 4,1 % vs 1,4 % dans l'étude N9831) était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. La manifestation pulmonaire la plus fréquente était la dyspnée. La majorité de ces manifestations étaient d'intensité légère ou modérée. On a signalé une manifestation pulmonaire mortelle chez 4 patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie. Une seule de ces patientes a effectivement reçu du trastuzumab. La cause du décès chez ces 4 patientes était l'arrêt cardio-respiratoire, la bronchopneumonie, l'insuffisance respiratoire et la pneumonie accompagnée de fièvre neutropénique. On a signalé une pneumonie/des infiltrats pulmonaires chez 20 patientes ayant participé à un des essais sur le traitement adjuvant. Douze de ces 20 patientes avaient reçu trastuzumab + chimiothérapie.

L'étiologie de la pneumonie/des infiltrats pulmonaires était l'hypersensibilité possible/réaction d'inflammation (n = 4), la pneumonie (n = 5), la toxicité attribuable aux radiations (n = 1) et une étiologie inconnue (n = 2).

Dans la plus récente mise à jour de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 (suivi médian de 8,1 ans pour le groupe sous AC→TH et 8,5 ans pour le groupe sous AC→T), les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude B-31 étaient de 17,5 % dans le groupe AC→T + H et de 8,5 % dans le groupe AC→T. De même, les incidences de manifestations indésirables de nature pulmonaire signalées dans l'étude N9831 étaient de 4,0 % dans le groupe AC→T + H et de 1,7 % dans le groupe AC→T.

Ces résultats confirment les résultats de l'analyse originale, qui avait montré un taux supérieur de manifestations pulmonaires chez les patientes traitées par trastuzumab. La dyspnée est restée la manifestation indésirable pulmonaire la plus fréquente signalée dans les deux études. La dyspnée peut être une conséquence de la dysfonction ventriculaire gauche cardiaque. La pneumonie/les infiltrats pulmonaires ont été signalés chez 26 patientes des deux études (7 dans l'étude B-31, 18 dans l'étude N9831), 17 d'entre elles faisant partie du groupe AC→T + H. Les sept patientes de l'étude B-31 étaient dans le groupe AC→T + H et dix des patientes de l'étude N9831 étaient dans le groupe AC→T + H. Huit patientes ont présenté cette manifestation indésirable dans le groupe AC→T de l'étude N9831.

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de réactions allergiques selon la classification NCI-CTC v 2,0 était de 9,4 %, de 12,3 % et de 14,9 % dans les groupes AC→T, AC→TH et TCH, respectivement.

Chez les femmes recevant du trastuzumab pour traiter un CSM dans le cadre d'un essai clinique randomisé et contrôlé, l'incidence de toxicité pulmonaire était aussi accrue chez les patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule (p. ex. dyspnée 36,3 % vs 25,2 %, trouble pulmonaire 8,1 % vs 4,8 %, œdème pulmonaire 0,4 % vs 0 %, épanchement pleural 6,4 % vs 3,9 %).

Durant la période post-commercialisation, de graves réactions à la perfusion, manifestations pulmonaires et réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie) ont été signalées. Elles comprennent : anaphylaxie, œdème de Quincke, bronchospasme, hypotension, hypoxie, dyspnée, infiltrations pulmonaires, épanchement pleural, œdème pulmonaire non cardiogénique et syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Thrombose/embolie

Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de thrombose/embolie tous grades confondus selon la classification NCI-CTC v 2,0 était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) (3,2 %), comparativement au groupe AC→TH (2,0 %) et AC→T (1,7 %). L'incidence de thrombose/embolie, grade 3 (thrombose veineuse profonde, nécessitant un anticoagulant) et de grade 4 (manifestations emboliques y compris embolie pulmonaire) combinés, était supérieure dans le groupe trastuzumab en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH) (2,7 %), comparativement aux groupes AC→TH (1,8 %) et AC→T (1,5 %).

Dans l'étude B-31, on a signalé une thrombose/embolie (tous grades confondus) chez 3,8 % des patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie vs 2,7 % des patientes du groupe chimiothérapie seule. Dans l'étude N9831, on a signalé une thrombose/embolie (tous grades

confondus) chez 1,9 % des patientes du groupe trastuzumab + chimiothérapie vs 2,9 % de celles du groupe chimiothérapie seule.

L'incidence de manifestations indésirables thrombotiques était aussi supérieure chez les patientes recevant du trastuzumab et la chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie seule dans un essai clinique randomisé portant sur le CSM (2,1 % vs 0 %).

Diarrhée

Chez les femmes recevant un traitement adjuvant contre le cancer du sein, l'incidence de diarrhée de grade 3-5 selon la classification NCI-CTC (v 2.0) (2,5 % vs 2,6 % [B-31]), de diarrhée de grade 3-5 selon la classification NCI-CTC (3,4 % vs 0,7 % [N9831]) et de diarrhée de grade 1-4 (7 % vs 1 % [HERA]) était supérieure chez les patientes recevant du trastuzumab, comparativement aux témoins. Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de diarrhée de grade 3-4 [5,6 % AC-TH, 5,4 % TCH vs 3,1 % AC-T] et de grade 1-4 était supérieure [51 % AC-TH, 63 % TCH vs 43 % AC-T] chez les femmes recevant du trastuzumab.

Chez les patientes recevant du trastuzumab en monothérapie en traitement du CSM, 25 % ont présenté de la diarrhée. Une incidence accrue de diarrhée, principalement d'intensité légère ou modérée, a été observée chez les patientes recevant du trastuzumab en association avec la chimiothérapie.

Dans l'étude ToGA, 109 patients (37 %) du groupe de traitement à base de trastuzumab, comparativement à 80 patients (28 %) du groupe témoin, ont présenté une diarrhée, quel qu'en soit le grade. Selon les critères de gravité CTCAE du NCI (v3.0), le pourcentage de patients ayant présenté une diarrhée de grade ≥ 3 était de 4 % dans le groupe FP et de 9 % dans le groupe FP+H.

Hépatotoxicité et néphrotoxicité

Dans un essai clinique contrôlé et randomisé sur le CSM, l'hépatotoxicité de grade 3 ou 4³ (selon l'OMS) a été observée chez 6 % des patientes traitées par trastuzumab et une association anthracycline-cyclophosphamide, comparativement à 8 % des patientes traitées par une association anthracycline-cyclophosphamide sans trastuzumab. L'hépatotoxicité a été moins fréquente avec l'association trastuzumab -paclitaxel qu'avec le paclitaxel (7 % c. 15 %).

L'administration de trastuzumab seul a entraîné une hépatotoxicité de grade 3 ou 4 (OMS) chez 12 % des patientes. Cette toxicité a été associée à une progression de la maladie dans le foie chez 60 % de ces patientes.

L'échelle d'évaluation de la toxicité utilisée dans les études HERA, NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006 sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce était la classification NCI-CTC v 2.0. Les définitions des augmentations de grade 3 et 4 de la créatinine sérique étaient les suivantes : grade 3 (> 3,0 à 6,0 x LSN) et grade 4 (> 6,0 x LSN).

³ Hépatotoxicité de grade 3 selon l'OMS : bilirubine = 5,1-10 x N; transaminases (AST/ALT) = 5,1-10 x N; phosphatase alcaline = 5,1-10 x N, où N est la limite supérieure de la normale chez la population à l'étude.

Hépatotoxicité de grade 4 selon l'OMS : bilirubine > 10 x N; transaminases (AST/ALT) > 10 x N; phosphatase alcaline > 10 x N, où N est la limite supérieure de la normale chez la population à l'étude.

Les fréquences d'augmentation de grade 3-4 de la créatinine sérique signalée dans chaque étude sont indiquées, par traitement, au Tableau 24.

Tableau 24 Fréquences d'augmentation de grade 3-4 de la créatinine sérique dans les études sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

Étude	Groupe		Augmentation de grade 3-4 de la créatinine sérique	
	Schéma	N	N	%
HERA	Observation seulement	1708	0	0,0
	Trastuzumab pendant 1 an	1678	0	0,0
NSABP B-31	AC→T	885	1	0,1
	AC→TH	1030	0	0,0
NCCTG N9831	AC→T	766	0	0,0
	AC→TH	969	0	0,0
BCIRG-006	AC→T	1041	6	0,6
	AC→TH	1077	3	0,3
	TCH	1056	1	0,1

Une plus grande incidence d'insuffisance rénale (13 % dans le groupe FP vs 16 % dans le groupe FP+H) et de néphropathie toxique (4 % dans le groupe FP vs 6 % dans le groupe FP+H) a été signalée dans l'étude ToGA (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique selon les critères NCI-CTCAE (v 3.0). La toxicité rénale de grade ≥ 3 selon les critères CTCAE du NCI (v 3.0) était plus fréquente chez les patients recevant du trastuzumab que chez ceux qui recevaient la chimiothérapie seule (3 % et 2 % respectivement).

Dans la catégorie des troubles hépatobiliaires, on a signalé une hyperbilirubinémie de grade ≥ 3 selon les critères CTCAE du NCI (v 3.0) chez 1 % des patients recevant du trastuzumab, comparativement à < 1 % des patients dans le groupe de chimiothérapie seule.

Troubles hématologiques et lymphatiques

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique, le pourcentage total de patients ayant présenté une manifestation indésirable de grade ≥ 3 selon dans la catégorie des troubles hématologiques et lymphatiques de la classification NCI-CTC v3.0 était de 38 % dans le groupe FP et de 40 % dans le groupe FP + H.

Tableau 25 Troubles hématologiques et lymphatiques : manifestations indésirables de grade ≥ 3 les plus souvent signalées, avec un taux d'incidence ≥ 1 %

	FP/Cisplatine (N = 290) (% de patientes dans chaque groupe de traitement)	Trastuzumab/FP/cisplatine (N = 294) (% des patientes dans chaque groupe de traitement)
Neutropénie	30 %	27 %
Anémie	10 %	12 %
Neutropénie fébrile	3 %	5 %
Thrombopénie	3 %	5 %
Leucopénie	< 1 %	2 %

9.2 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cancer du sein au stade précoce

Liste des manifestations indésirables survenues avec un taux d'incidence < 1 % dans l'étude B-31 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe AC→T+H)

Allergie/immunologie : allergie - autre, réaction auto-immune

Audition/ouïe : ouïe – autre, oreille interne/ouïe, oreille moyenne/ouïe

Sang/moelle osseuse : hématologie – autre, hémolyse, transfusion : plaquettes, transfusion : culot globulaire

Cardiovasculaire (arythmie) : arythmie-autre, arythmie/dysrythmie nodale/jonctionnelle, palpitations, phlébite (superficielle), tachycardie sinusale, arythmies supraventriculaires*, épisode vasovagal, arythmie ventriculaire

Cardiovasculaire (général) : Troponine cardiaque I (cTnI), Ischémie cardiaque/infarctus*, circulatoire ou cardiaque – autre, hypotension, épanchement péricardique/péricardite, ischémie artérielle périphérique, phlébite (superficielle), ischémie artérielle viscérale (non myocardique)

Coagulation : coagulation - autre, temps de prothrombine

Symptômes constitutionnels : symptômes constitutionnels – autres, rigidité/frissons*, perte de poids

Dermatologie/peau : ecchymose (en l'absence de thrombopénie), dermatite, peau sèche, érythème multiforme, bouffées de chaleur, réaction cutanée mains-pieds, réaction au point d'injection, changement dans la pigmentation, urticaire (zébrures, papules), plaie – non infectieux

Système endocrinien : trait cushingoïde, endocrine – autre, féminisation de l'homme, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

Gastro-intestinal : colite, ulcère duodéal, dysphagie, dysphagie - œsophagienne, flatulence, ulcère gastrique, gastrite, sécheresse buccale, mucosite attribuable aux radiations, pancréatite, proctite, modifications des glandes salivaires, trouble de l'odorat

Hémorragie : hémorragie/saignements du SNC, épistaxis, hématurie*, hémorragie/saignements sans thrombopénie, méléna/saignement gastro-intestinal, pétéchies/purpura, saignement rectal/hématochézie

Hépatique : phosphatase alcaline*, bilirubine*, GGT (gammaglutamyl transpeptidase), hypertrophie hépatique, hépatique - autre, hypoalbuminémie

Infection/neutropénie fébrile : infection liée au cathéter

Lymphatique : lymphatique - autre

Métabolique/laboratoire : amylase, CPK (créatinine phosphokinase), hypocalcémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypertriglycéridémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, lipase, métabolique - autre

Appareil musculo-squelettique : arthrite, faiblesse musculaire, ostéonécrose

Neurologie : arachnoïdite/méningisme/radiculite, ischémie cérébrovasculaire du SNC*, confusion, dérangement cognitif/problèmes d'apprentissage, délire, niveau de conscience diminué, mouvements extrapyramidaux/involontaires, agitation, leucoencéphalopathie, perte de mémoire, neurologique - autre, neuropathie - crânienne, trouble de la personnalité/du comportement, crises épileptiques, altération du langage, tremblement, vertige

Non codé : terme brut inconnu

Oculaire/visuel : cataracte, glaucome, conjonctivite, oculaire - autre, vision - double vision (diplopie), vision – points lumineux/corps flottants, vision – photophobie

Douleur : dysménorrhée, dyspareunie, mal d'oreille (otalgie), douleur attribuable aux radiations, douleur pelvienne, douleur pleurétique, rectale ou périrectale (proctalgie), douleur tumorale

Pulmonaire : syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), hypoxie, épanchement pleural (non malin), pneumonie/infiltrats pulmonaires, pneumothorax, fibrose pulmonaire, changements de la voix/stridor/larynx

Morbidité liée aux radiations : radiations - autre

Rénal/génito-urinaire : spasmes de la vessie, créatinine, incontinence, protéinurie, insuffisance rénale, obstruction urétérale, autre

Fonction sexuelle/reproductive : libido, fonction sexuelle/reproductive - autre

***Terme de manifestation indésirable décrit sur la fiche d'observations des manifestations indésirables.**

Liste des manifestations indésirables survenues avec un taux d'incidence < 1 % dans l'étude N9831 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe AC→T+H)

Audition/ouïe : oreille interne/ouïe

Sang/moelle osseuse : cellularité de la moelle osseuse, hémoglobine*, plaquettes*, transfusion : plaquettes, transfusion : culots globulaires

Cardiovasculaire (arythmie) : arythmie - autre, bradycardie sinusale, tachycardie sinusale, arythmies supraventriculaires, épisode vasovagal, arythmie ventriculaire

Cardiovasculaire (général) : circulatoire ou cardiaque – autre, hypotension, épanchement péricardique/péricardite, phlébite (superficielle), ischémie artérielle viscérale (non myocardique)

Symptômes constitutionnels : fièvre (en l'absence de neutropénie), rigidité/frissons, gain de poids, perte de poids

Dermatologie/peau : dermatite, érythème multiforme, réaction cutanée pieds-mains, réaction au point d'injection, photosensibilité, dermatite attribuable aux radiations, éruption cutanée/desquamation, peau – autre, plaie – infectieux

Système endocrinien : endocrine - autre, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

Gastro-intestinal : anorexie, colite, constipation, déshydratation, diarrhée avec colostomie antérieure*, dyspepsie, GI – autre, iléus, stomatite/pharyngite*

Hémorragie : hémorragie/saignements du SNC, hémorragie/saignement avec thrombopénie AST, ALT

Lymphatique : lymphatique*

Métabolique/laboratoire : hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie

Appareil musculo-squelettique : arthrite

Neurologie : ataxie (incoordination), ischémie cérébrovasculaire du SNC, confusion, étourdissements/vertiges, hallucinations, insomnie, perte de mémoire, modification de l'humeur – anxiété/agitation, modification de l'humeur - dépression, altération du langage, syncope (évanouissement)

Oculaire/visuel : conjonctivite

Douleur : douleur abdominale ou crampes, douleur osseuse, dyspareunie, céphalées, douleur neuropathique, douleur – autre, douleur pleurétique

Pulmonaire : syndrome de détresse respiratoire aigu, apnée, toux, VEMS, hypoxie, épanchement pleural (non malin), fibrose pulmonaire, pulmonaire - autre

Rénal/génito-urinaire : dysurie (miction douloureuse), fistule ou fistule génito-urinaire, insuffisance rénale, rénal/génito-urinaire - autre, pollakiurie/miction impérieuse

Fonction sexuelle/reproductrice : menstruations irrégulières (changement par rapport au point de départ)

***Terme de manifestation indésirable décrit sur la fiche d'observations des manifestations indésirables.**

Liste des manifestations indésirables survenues avec un taux d'incidence < 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0

Allergie/immunologie : vasculite

Audition/ouïe : conduit auditif externe

Sang/moelle osseuse : leucocytes (nombre total de globules blancs), plaquettes, transfusion : plaquettes, transfusion : culots sanguins

Cardiovasculaire (général) : ischémie cérébrovasculaire dans le SNC, hypertension, hypotension, phlébite (superficielle), thrombose/embolie, ischémie cardiaque/infarctus, œdème, myocardite

Cardiovasculaire (arythmie) : tachycardie sinusale, épisode vasovagal, anomalie de la conduction/bloc auriculoventriculaire, bradycardie sinusale, arythmie ventriculaire (ESV/bigéminie/trigéminie/tachycardie ventriculaire)

Dermatologie/peau : photosensibilité, réaction cutanée de rappel après la radiothérapie (réaction après une chimiothérapie sans radiothérapie supplémentaire se produisant à un site de radiothérapie antérieur), urticaire (rayures, zébrures).

Gastro-intestinal : colite, ulcère duodéal (nécessite d'être documenté par radiographie ou endoscopie), dysphagie – œsophagienne liée à la radiothérapie, ulcère gastrique (nécessite d'être documenté par radiographie ou endoscopie), dyspepsie/brûlure d'estomac

Hémorragie : hématomène, hématurie (en l'absence de saignement vaginal), hémoptysie, hémorragie/saignement sans thrombopénie de grade 3 ou 4, méléna/saignement GI, pétéchies/purpura (hémorragie/saignement dans la peau ou la muqueuse)

Hépatique : phosphatase alcaline, bilirubine, GGT (gammaglutamyl transpeptidase), douleur hépatique, hypoalbuminémie, AST, ALT

Système endocrinien : trait cushingoïde (p. ex. visage en forme de lune avec ou sans bosse de bison, obésité abdominale, vergetures), hypothyroïdie

Métabolique/laboratoire : hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperkaliémie, hypernatrémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hyponatrémie

Appareil musculo-squelettique : arthrite, myosite (inflammation/lésion musculaire)

Neurologie : arachnoïdite/méningisme/radiculite, ataxie (incoordination), diminution du niveau de conscience, symptômes extrapyramidaux/mouvement involontaire/agitation, hallucinations, altération de l'humeur - euphorie, neuropathie - crânienne, trouble de la personnalité/du comportement, crises épileptiques, trouble du langage (p. ex. dysphasie ou aphasie)

Oculaire/visuel : cataracte, glaucome, oreille moyenne/audition, vision – vision double (diplopie), vision – points lumineux/corps flottants, vision – cécité nocturne (nyctalopie), vision - photophobie dysménorrhée, dyspareunie, douleur pelvienne, douleur pleurétique, douleur attribuable aux radiations, douleur rectale ou pérectale (proctalgie), douleur thoracique (non cardiaque et non pleurétique)

Pulmonaire : apnée, VEMS, hoquet, épanchement pleural (non malin), fibrose pulmonaire, pneumonie/infiltrats pulmonaires, pneumothorax, dyspnée (essoufflement)

Rénal/génito-urinaire : spasmes de la vessie, créatinine, protéinurie, insuffisance rénale, rétention urinaire, changement de la couleur de l'urine (non liée à une cause alimentaire ou physiologique, par exemple bilirubine, urine concentrée, hématurie)

Liste des manifestations indésirables survenues avec un taux d'incidence < 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification COSTART

Organisme entier : distension abdominale, douleur abdominale, abcès, réaction d'aggravation, réaction allergique, ascites, asthénie, odeur corporelle, cellulite, douleur thoracique sous le sternum, frissons, troubles du collagène, granulome, halitose, céphalées, hernie, altération des

niveaux hormonaux, hydrocéphalie, hypothermie, trouble du système immunitaire, infection, infection fongique, infection parasitaire, œdème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, anomalies des épreuves de laboratoire, malaise, trouble des muqueuses, rigidité du cou, nécrose, néoplasie, douleur pelvienne, péritonite, réaction de photosensibilité, lésion attribuable aux radiations, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, infection virale

Manifestations indésirables cardiaques (organisme entier) : douleur thoracique sous le sternum, œdème facial, douleur, angine de poitrine

Appareil cardiovasculaire : sténose aortique, stomatite aphteuse, arythmie, artériosclérose, bigéminie, bradycardie, bloc de branche, cardiomyopathie, cardiospasme, trouble cardiovasculaire, occlusion carotidienne, accident cérébrovasculaire, chéilite, insuffisance cardiaque congestive, trouble coronarien, occlusion coronarienne, dyspnée, anomalie de l'électrocardiogramme, endocardite, extrasystoles, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, malformation cardiaque, hyperkinésie, hyperlipidémie, hypokinésie, hypotension, hypertonie, insuffisance cardiaque gauche, ischémie myocardique, pâleur, palpitation, péricardite, trouble vasculaire périphérique, angiome stellaire, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, syncope, onde T inversée, tachycardie, thrombophlébite, varices, anomalie vasculaire, trouble vasculaire, augmentation de la pression veineuse, extrasystoles ventriculaires, œdème périphérique

Appareil digestif : cholécystite, cholélithiase, cirrhose hépatique, colite, constipation, diarrhée, dysphagie, éructation, hémorragie œsophagienne, incontinence fécale, augmentation de la gammaglutamyl transpeptidase, gastrite, gastro-entérite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, hépatite, hépatomégalie, augmentation de l'appétit, jaunisse, anomalies des tests de la fonction hépatique, nécrose hépatique, sensibilité hépatique, méléna, ulcérations buccales, nausées, candidose buccale, ulcère perforé à l'estomac, abcès parodontal, proctite, hémorragie rectale, sialoadénite, atonie de l'estomac, stomatite, changement de couleur de la langue, trouble de la langue, œdème de la langue, troubles dentaires, malformation dentaire, vomissements

Système endocrinien : diabète sucré, trouble endocrinien, goitre, hyperthyroïdie, trouble thyroïdien

Sang et lymphes : anémie aplasique, ecchymose, hémolyse, anémie hypochrome, leucopénie, lymphadénopathie, anémie macrocytaire, trouble myéloprolifératif, pancytopenie, pétéchie, purpura, thrombopénie

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidose, albuminurie, augmentation de l'azote uréique du sang, anomalie électrolytique, anomalie enzymatique, œdème généralisé, anomalie de la cicatrisation, hypercalcémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypoglycémie, hypophosphatémie, hypoprotéinémie, hypovolémie, augmentation de la lactico-déshydrogénase, dépôts de graisses dans le foie, alcalose respiratoire, soif, urémie, perte de poids

Appareil musculo-squelettique : arthrite, arthrose, trouble osseux, douleur osseuse, bursite, spasme généralisé, myalgie, myasthénie, myosite, ostéomyélite, contracture des tendons, ténosynovite

Système nerveux : rêves anormaux, démarches anormale, agitation, amnésie, anxiété, ataxie, stimulation du SNC, coma, délire, dépression, étourdissements, bouche sèche, dysautonomie, labilité émotionnelle, paralysie faciale, grand mal, hyperesthésie, hyperkinésie, hypoesthésie, hypocinésie, iléus, incoordination, augmentation de la salivation, myélite, myoclonie, nervosité, névralgie, nystagmus, paresthésie, névrite périphérique, diminution des réflexes, somnolence, anomalie de la pensée, tremblements, trismus, vasodilatation, apnée

Appareil respiratoire : asthme, atelectasie, bronchite, augmentation de la toux, dyspnée, hémoptysie, hoquet, hyperventilation, hypoxie, laryngisme, laryngite, œdème laryngé, trouble pulmonaire, œdème pulmonaire, fibrose pulmonaire, trouble pleural, pneumonie,

pneumothorax, trouble respiratoire, augmentation des expectorations, réaction au point d'application

Peau et annexes cutanées : peau sèche, eczéma, érythème multiforme, dermatite exfoliative, dermatite fongique, furonculose, trouble des cheveux, zona, hirsutisme, ichthyose, érythème maculopapuleux, psoriasis, érythème pustuleux, néoplasie cutanée bénigne, carcinome cutané, décoloration cutanée, granulome cutané, hypertrophie cutanée, nodule cutané, ulcère cutané, transpiration, érythème vésiculo-bulleux

Organes des sens : anomalie de l'accommodation, blépharite, cécité, œdème conjonctival, lésion cornéenne, surdité, trouble auditif, paralysie extraoculaire, trouble oculaire, hémorragie oculaire, glaucome, kératite, trouble du larmoiement, mydriase, ophtalmie, otite moyenne, parosmie, ptosis, trouble pupillaire, trouble de la réfraction, trouble vasculaire rétinien, perte du goût, perversion du goût, acouphène, trouble vestibulaire, trouble vitreux

Appareil génito-urinaire : aménorrhée, carcinome mammaire, hypertrophie mammaire, néoplasie mammaire, trouble du col de l'utérus, néoplasie du col de l'utérus, cystite, dysménorrhée, dyspareunie, dysurie, trouble endométrial, hyperplasie endométriale, lactation féminine, œdème génital, anomalie de la fonction rénale, douleur rénale, mastite, ménopause, ménorragie, trouble menstruel, métrorrhagie, nycturie, oligurie, trouble ovarien, polyurie, rupture utérine, néphropathie toxique, grossesse non planifiée, urétrite, fréquence urinaire, incontinence urinaire, trouble des voies urinaires, infection des voies urinaires, anomalie des urines, trouble utérin, hypertrophie des léiomyomes utérins, hémorragie utérine, néoplasie utérine, hémorragie vaginale, candidose vaginale, vaginite, trouble vulvo-vaginal, vulvo-vaginite

Cancer métastatique du sein (CMS)

Liste des réactions indésirables survenues avec une incidence < 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)

Troubles cardiaques : arythmie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche.

Troubles oculaires : sécheresse oculaire

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales inférieures, hémorragie des hémorroïdes, gonflement des lèvres.

Troubles généraux et au point d'administration : maladie pseudo-grippale, trouble des muqueuses.

Troubles hépatobiliaires : insuffisance hépatique, hépatite toxique, hépatotoxicité, ictère

Infections et infestations : bronchite, cellulite, zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection pulmonaire, septicémie neutropénique, paronychie, rhinite, état septique, sinusite, infection des voies urinaires.

Épreuves de laboratoire : augmentation du taux d'alanine-aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, augmentation du taux sanguin de la phosphatase alcaline, augmentation du taux sanguin de lactico-déshydrogénase, augmentation du taux sanguin de potassium, diminution de la tension artérielle, diminution de la fraction d'éjection, augmentation du taux de gammaglutamyl transpeptidase, augmentation des transaminases, diminution de la numération érythrocytaire

Troubles métaboliques et nutritionnels : baisse de l'appétit, rétention liquidienne

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, gonflement articulaire.

Troubles du système nerveux : neurotoxicité, parésie, somnolence, neuropathie toxique

Troubles rénaux et urinaires : trouble rénal

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : syndrome de détresse respiratoire aiguë, hypoxie, œdème pharyngé, épanchement pleural, pneumonie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, dermatite, érythème, hyperhidrose, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse.

9.3 Manifestations indésirables survenues après la commercialisation

Tableau 26 Manifestations indésirables survenues après la commercialisation

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Cystite
	Sepsie neutropénique
Troubles hématologiques ou lymphatiques	Hypoprothrombinémie
	Thrombopénie immunitaire
Troubles immunitaires	Réaction anaphylactoïde
	Réaction anaphylactique
	Choc anaphylactique
Troubles métaboliques et nutritionnels	Syndrome de lyse tumorale
Troubles oculaires	Madarosis
Troubles cardiaques	Choc cardiogénique
	Tachycardie
	Épanchement péricardique
Troubles respiratoires, thoraciques ou médiastinaux	Bronchospasme
	Diminution de la saturation en oxygène
	Insuffisance respiratoire
	Maladie pulmonaire interstitielle
	Infiltration pulmonaire
	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
	Détresse respiratoire
	Fibrose pulmonaire
	Hypoxie
Œdème laryngé	
Troubles hépatobiliaires	Lésion hépatocellulaire
Troubles rénaux et urinaires	Glomérulopathie
	Insuffisance rénale
Troubles pendant la grossesse, la période post-partum et périnatale	Hypoplasie pulmonaire
	Hypoplasie rénale
	Oligoamnios

Manifestations indésirables

Le Tableau 27, ci-dessous, décrit les manifestations indésirables signalées chez les patients ayant reçu du trastuzumab.

Tableau 27 Manifestations indésirables

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Infections et infestations	Méningite
	Bronchite
Troubles hématologiques ou lymphatiques	Leucémie
Troubles du système nerveux	Trouble cérébrovasculaire
	Léthargie
	Coma
Troubles de l'oreille ou du labyrinthe	Vertiges
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hoquet
	Dyspnée d'effort
Troubles gastro-intestinaux	Gastrite
	Pancréatite
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs	Douleurs musculo-squelettiques
Troubles rénaux et urinaires	Dysurie
Troubles de l'appareil reproducteur et du système urinaire	Douleurs mammaires

Appareil ou système	Manifestation indésirable
Troubles généraux et au point d'administration	Gêne thoracique

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Sommaire

Le trastuzumab n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. On n'a pas noté de signe suggérant fortement une interaction cliniquement significative avec les médicaments concomitants utilisés dans les études cliniques.

10.2 Interaction médicament-médicament

L'administration concomitante de paclitaxel et de trastuzumab a réduit de moitié la clairance de trastuzumab dans une étude sur des primates non humains. Lors d'une étude clinique, le taux sérique de trastuzumab semblait être multiplié par 1,5 lorsque le trastuzumab était administré avec du paclitaxel, mais cette constatation n'a pu être confirmée par une étude de pharmacocinétique de population (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacocinétique clinique).

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phase I, II et III pour estimer la pharmacocinétique du trastuzumab à l'état d'équilibre chez des patients ayant reçu une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg. L'administration concomitante d'une chimiothérapie (soit anthracycline-cyclophosphamide, soit paclitaxel) ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab.

Les données des essais cliniques de phase III évoquent la possibilité d'une interaction médicamenteuse entre le trastuzumab et les chimiothérapies à base d'anthracycline.

Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune description du profil pharmacocinétique de la doxorubicine ou de l'épirubicine en présence de trastuzumab, ni de la nature exacte de l'interaction possible avec ces médicaments.

Avant d'administrer HERZUMA® en association avec pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) qui vise sélectivement le domaine extracellulaire du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il s'agit d'un isotype IgG1 qui contient des régions charpentes humaines et les régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps anti-p185 HER2 murin qui se fixe à HER2 chez l'humain.

Le proto-oncogène HER2 (ou c-erbB2) code pour une protéine de type récepteur ayant une seule région transmembranaire et un poids moléculaire de 185 kDa, qui est structuralement apparentée au récepteur du facteur de croissance épidermique. On observe une surexpression de la protéine HER2 dans 25 à 30 % des cancers primitifs du sein. Les études sur le taux de

positivité de HER2 dans le cancer gastrique (CG) au moyen de l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) ou l'hybridation *in situ* chromogène (CISH) ont montré une grande variation de positivité de HER2 allant de 6,8 % à 34,0 % pour IHC et de 7,1 % à 42,6 % pour l'analyse FISH. L'amplification du gène HER2 entraîne une augmentation de l'expression de la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, ce qui donne lieu à l'activation constitutive de la protéine HER2. Les études indiquent que les femmes dont la tumeur surexprime HER2 ont une survie sans maladie plus courte que les femmes qui ont une tumeur sans surexpression de HER2. On peut déterminer le niveau de surexpression de la protéine HER2 à l'aide d'une évaluation immunohistochimique de blocs de tissu tumoral fixé, de méthodes ELISA sur échantillons de tissu ou de sérum ou de la technique d'hybridation *in situ* sous marquage fluorescent. Note : Jusqu'à présent, seules les données obtenues par la méthode de coloration immunohistochimique sont applicables au traitement par le trastuzumab (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sélection des patients/tests diagnostiques).

Les analyses *in vitro* et les études chez les animaux ont indiqué que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. Le trastuzumab est un médiateur de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). *In vitro*, l'ADCC induite par trastuzumab vise les cellules cancéreuses surexprimant HER2 de préférence aux cellules cancéreuses qui ne surexpriment pas HER2.

11.2 Pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique du trastuzumab chez des femmes atteintes du cancer du sein en phase métastatique. Dans les études de phase I, la pharmacocinétique des perfusions intraveineuses brèves de 10, 50, 100, 250 et 500 mg une fois par semaine dépendait de la dose aux doses inférieures à 100 mg. La demi-vie moyenne a augmenté en fonction de la dose. Une augmentation de la dose a entraîné une baisse de la clairance. La demi-vie du trastuzumab a été en moyenne de 1,7 jour à la dose de 10 mg et de 12 jours à la dose de 500 mg.

Cancer du sein au stade précoce/cancer du sein métastatique

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phase I, II et III pour estimer la pharmacocinétique du trastuzumab à l'état d'équilibre chez des patientes ayant reçu une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien hebdomadaire de 2 mg/kg. D'après cette évaluation, la clairance typique du trastuzumab était de 0,225 L/jour et son volume de distribution typique était de 2,95 L, avec une demi-vie terminale de 28,5 jours (intervalle de confiance à 95 % : 25,5-32,8 jours). La variabilité interindividuelle de la clairance et du volume de distribution était de 43 % et de 29 % (coefficient de variation) respectivement. Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues avec le modèle de base. Une ASC hebdomadaire à l'état d'équilibre de 578 mg·jour/L, un pic sérique de 110 mg/L et un creux sérique de 66 mg/L devraient être atteints en 143 jours, ou environ 20 semaines. Il faut noter que ces valeurs représentent les complexes libre et dimérique du trastuzumab, le test utilisé ne pouvant pas détecter le complexe trimérique. Le trastuzumab peut persister dans la circulation pendant 24 semaines environ (extrêmes : 22-28 semaines), valeur estimée en multipliant par 6 la demi-vie d'élimination terminale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité).

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, à qui l'on a administré une dose d'attaque initiale de trastuzumab de 8 mg/kg suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg administrées à intervalles de trois semaines, on a observé l'atteinte d'un état d'équilibre (voir le Tableau 28 ci-dessous). Les concentrations étaient comparables à celles signalées auparavant chez les patientes atteintes d'un CSM.

Tableau 28 Résumé des paramètres de pharmacocinétique du trastuzumab chez les patientes traitées par trastuzumab pendant un an (population échantillonnée de l'analyse de pharmacocinétique)

Paramètre de pharmacocinétique	Cycle 18 (trastuzumab pendant un an)
	Moyenne ± É.T. (n)
C_{max} (µg/mL)	225 ± 30 (30)
Concentration – Jour 21* (µg/mL)	68,9 ± 14 (28)
Concentration – Jour 42 (µg/mL)	30,7 ± 14 (28)
SSC _{0-21d} (jour·µg/mL)	2260 ± 340 (28)
SSC _{0-42j} (jour·µg/mL)	3270 ± 560 (28)
Demi-vie (jour)	18,8 ± 7,2 (29)

*La concentration au jour 21 a été calculée par interpolation linéaire à partir des concentrations mesurées chez les patientes les jours 14 et 28.

Des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène soluble) sont présentes dans le sérum de certaines patientes dont la tumeur surexprime la protéine HER2.

Les patientes dont le taux d'antigène soluble était plus élevé au départ avaient tendance à avoir un creux sérique plus faible de trastuzumab. Cependant, avec une administration hebdomadaire, le taux sérique cible de trastuzumab était atteint à la semaine 6 chez la plupart des femmes ayant un taux élevé d'antigène soluble. Les taux d'antigène soluble n'ont été déterminés qu'au début des essais cliniques. Par conséquent, les données disponibles étaient trop limitées pour permettre de caractériser de façon satisfaisante la relation entre la surexpression de HER2 et les taux sériques d'antigène soluble.

Les données portent à croire que l'âge et le taux de créatinine sérique (jusqu'à concurrence de 2,0 mg/dL ou 176,8 µmol/L) ne modifient pas le devenir du trastuzumab. Aucune étude d'interaction n'a été effectuée.

Cancer gastrique métastatique (CGM)

On a utilisé une méthode pharmacocinétique de population, à partir des données de l'étude de phase III ToGA (BO18255), pour estimer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique qui recevaient le trastuzumab aux trois semaines à raison d'une dose d'attaque de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg aux trois semaines. Dans cette évaluation, la clairance typique du trastuzumab était de 0,378 L/jour, tandis que le volume de distribution typique était de 3,91 L, avec une demi-vie à l'état d'équilibre correspondante de 12,2 jours. La valeur médiane prédite de l'ASC à l'état d'équilibre (sur une période de 3 semaines à l'état d'équilibre) est égale à 1030 mg·jour/L, la C_{max} médiane à l'état d'équilibre est égale à 128 mg/L tandis que les valeurs médianes de la C_{min} à l'état d'équilibre est égale à 23 mg/L. Les concentrations à l'état d'équilibre devraient être atteintes après 49 jours (quatre demi-vies à l'état d'équilibre) soit environ 7 semaines.

La clairance du trastuzumab chez les patients atteints de cancer gastrique métastatique est supérieure à celle que l'on observe chez les patientes atteintes de CSM, ce qui donne lieu à une ASC, à une C_{max} et à une C_{min} à l'état d'équilibre inférieur.

La demi-vie à l'état d'équilibre estimée du trastuzumab était de 12,2 jours dans l'étude ToGA (BO18255) et de 26,3 jours dans les études BO15935 et WO16229 (dans le CSM). La valeur inférieure obtenue dans l'étude ToGA (BO18255) s'explique par une augmentation de la clairance chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune étude pharmacocinétique détaillée n'a été réalisée chez des personnes âgées ni en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Les fioles de HERZUMA® (trastuzumab) sont stables à une température de 2 °C à 8 °C avant la reconstitution. Jeter toute fiole dont la date de péremption indiquée sur l'étiquette est passée. Les fioles de HERZUMA® reconstituées à l'aide d'eau bactériostatique pour injection contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % (fiole fournie) sont stables pendant 28 jours si elles sont conservées entre 2 °C et 8 °C. Toute portion inutilisée de la solution reconstituée doit être jetée au bout de 28 jours. Si la solution de HERZUMA® est reconstituée avec de l'eau stérile pour injection (non fournie), qui ne contient aucun agent de conservation, elle doit être utilisée immédiatement, et toute portion inutilisée doit être éliminée. **Ne pas congeler la solution de HERZUMA® reconstituée.**

Une fois diluée dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP dans une poche de chlorure de polyvinyle, de polyéthylène ou de polypropylène, la solution de HERZUMA® pour perfusion est physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 30 °C. Cependant, comme HERZUMA® ne contient aucun agent de conservation, les solutions reconstituées et diluées doivent être conservées au réfrigérateur (2-8 °C). Sur le plan microbiologique, la solution de HERZUMA® pour perfusion doit être utilisée immédiatement.

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région. Adhérez aux exigences de votre localité pour l'élimination des médicaments inutilisés ou périmés.

13 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Élimination des seringues et objets pointus

Il faut suivre à la lettre les directives qui suivent pour la manipulation et l'élimination des seringues et autres objets médicaux pointus et tranchants :

- Ne réutilisez jamais les aiguilles et seringues usagées.
- Placez toutes les aiguilles et seringues usagées dans un contenant pour objets pointus et tranchants (contenant jetable résistant à la perforation).
- Éliminez tous les déchets ainsi que les contenants pleins conformément aux exigences de votre localité.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Trastuzumab

Nom chimique : Trastuzumab

Formule et masse moléculaires : Chaîne lourde : $C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$, Chaîne légère : $C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$, 145 165 g/mol

Formule développée : Chaque chaîne lourde est constituée de 449 acides aminés (sans le résidu de lysine de l'extrémité C terminal) avec 11 résidus cystéine; chaque chaîne légère est constituée de 214 acides aminés avec 5 résidus de cystéine.

Figure 1 Séquence des acides aminés de HERZUMA® (trastuzumab)

Chaîne lourde					
1	EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	S <u>C</u> AASGFNIK	DTYIHWVRQA	PGKGLEWVAR
51	IYPTNGYTRY	ADSVKGRFTI	SADTSKNTAY	LQMNSLRAED	TAVYY <u>C</u> SRWG
101	GDGFYAMDYW	GQGTLVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPSSKSTSG	GTAALG <u>C</u> LVK
151	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTQT
201	YI <u>C</u> NVNHKPS	NTKVDKKVEP	KS <u>C</u> DKTHT <u>C</u> P	<u>P</u> C <u>P</u> APPELLGG	PSVFLFPPKP
251	KDTLMISRTP	EVT <u>C</u> VVVDVS	HEDPEVKFNW	YVDGVEVHNA	KTKPREEQY <u>N</u> ₁
301	STYRVSVLVT	VLHQDWLNGK	EYK <u>C</u> KVSNKA	LPAPIEKTIS	KAKGQPREPQ
351	VYTLPPSREE	MTKNQVSLT <u>C</u>	LVKGFYPSDI	AVEWESNGQP	ENNYKTTTPPV
401	LDSFGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFS <u>C</u> SV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK ₂
Chaîne légère					
1	DIQMTQSPSS	LSASVGDRVT	IT <u>C</u> RASQDVN	TAVAWYQQKP	GKAPKLLIYS
51	ASFLYSGVPS	RFSGSRSGTD	F ^T LTISLQP	EDFATYY <u>C</u> QQ	HYTTPPTFGQ
101	GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVV <u>C</u> LLNNFY	PREAKVQWKV
151	DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSLSTLT	LSKADYEKHK	VYA <u>C</u> EVTHQG
201	LSSPVTKSFN	RGE <u>C</u>			

Propriétés physicochimiques : HERZUMA® est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 produit par une culture de cellules de mammifères (cellules ovariennes du hamster chinois) en suspension et purifié par chromatographie d'affinité et échange d'ions ainsi que par des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Caractéristiques du produit

HERZUMA[®] est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type IgG1 qui se lie avec une forte affinité au domaine extracellulaire du récepteur HER2, prévenant l'activation de la tyrosine kinase intracellulaire.

15 ESSAIS CLINIQUES COMPARATIFS

15.1 Plan des essais comparatifs et paramètres démographiques

Des études cliniques ont été menées pour démontrer la similarité entre HERZUMA[®] et HERCEPTIN[®], médicament biologique de référence. Ces études sont notamment :

- Étude CT-P6 1.5 – Étude randomisée à dose unique et groupes parallèles menée à double insu afin de comparer la pharmacocinétique, l'innocuité et l'immunogénicité de HERZUMA[®] avec celles de HERCEPTIN[®] chez des volontaires en bonne santé.
- Étude CT-P6 3.2 – Étude randomisée à double insu, groupes parallèles et agent de contrôle actif ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de HERZUMA[®] avec celles de HERCEPTIN[®] comme traitements néo-adjuvant et adjuvant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce.

Le tableau 29 présente un aperçu du plan des essais et des caractéristiques démographiques des patients participant à chacune des études cliniques.

Tableau 29 Résumé du plan d'essai de l'étude et des données démographiques des patients

N° d'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen en années (extrêmes)	Sexe (n)
CT-P6 1.5	Étude contrôlée à 2 bras, menée à double insu chez des sujets de sexe masculin en bonne santé ayant reçu une dose unique après leur répartition aléatoire en groupes parallèles	<u>HERZUMA[®] ou HERCEPTIN[®]</u> 6 mg/kg, par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes (± 5 minutes)	Randomisés : 70 sujets en bonne santé HERZUMA [®] : 35 HERCEPTIN [®] : 35	HERZUMA [®] : 36,2 (20 - 55) HERCEPTIN [®] : 34,1 (18 - 54)	Homme : 70
CT-P6 3.2	Étude internationale multicentrique à 2 bras avec agent de contrôle actif, menée à double insu chez des patientes souffrant d'un cancer du sein HER2+ au stade précoce réparties aléatoirement en groupes parallèles	Néo-adjuvant <u>HERZUMA[®] ou HERCEPTIN[®]</u> <ul style="list-style-type: none">▪ Dose d'attaque de 8 mg/kg le jour 1 du cycle 1, puis dose de 6 mg/kg répétée toutes les trois semaines le jour 1 des cycles 2-8.▪ Perfusion intraveineuse de 90 minutes (± 5 minutes) <u>Docétaxel</u> : <ul style="list-style-type: none">▪ Immédiatement après la dose du médicament à l'étude (le jour 1 de	Randomisées : 562 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce HERZUMA [®] : 278 HERCEPTIN [®] : 284	HERZUMA [®] : 52,1 (24 – 79) HERCEPTIN [®] : 52,0 (22 – 74)	Femme : 562

N° d'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen en années (extrêmes)	Sexe (n)
		<p>chaque cycle), puis 3 fois par semaine pendant 12 semaines (cycles 1-4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Par perfusion intraveineuse de 75 mg/m² pendant une heure <p><u>FEC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immédiatement après la dose du médicament à l'étude (le jour 1 de chaque cycle), 3 fois par semaine pendant 12 semaines (cycles 5-8) ▪ Dose de 500 mg/m² de fluorouracile sous forme de bolus IV de 3 à 5 minutes ou par perfusion pendant 30 minutes (± 5 minutes); ▪ Dose de 75 mg/m² d'épirubicine sous forme de bolus IV de 3 à 5 minutes ou par perfusion pendant 30 minutes (± 5 minutes); ▪ Dose de 500 mg/m² de cyclophosphamide pendant 3 à 5 minutes <p>Adjuvant</p> <p><u>HERZUMA® ou HERCEPTIN® :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 mg/kg, 3 fois par semaine jusqu'à un an durant, à partir du premier jour d'administration du médicament à l'étude dans la période de traitement néo-adjuvant, excluant une chirurgie (ou jusqu'à 10 cycles après la chirurgie) ▪ Perfusion intraveineuse de 90 minutes (± 5 minutes) 			

Le traitement des patients EBC avec le trastuzumab en milieu néoadjuvant est un modèle pour évaluer l'innocuité et l'efficacité cliniques comparatives; cependant, ce n'est pas une indication autorisée au Canada.

15.2 Résultats des essais comparatifs

15.2.1 Études comparatives de biodisponibilité

15.2.1.1 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques C_{max} et ASC_T répondent aux critères de comparabilité, car l'estimation ponctuelle du rapport des moyennes géométriques pour la C_{max} de HERZUMA® et de HERCEPTIN®, de même que l'IC₉₀ % du rapport des moyennes géométriques pour l' ASC_T , se situent à l'intérieur des limites d'acceptabilité de 80,0 % – 125,0 % (voir le Tableau 30).

Table 30 Analyse des paramètres pharmacocinétiques (d'après les données mesurées) dans l'étude CT-P6 1.5

Trastuzumab (1 x 6 mg/kg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	HERZUMA®	HERCEPTIN® Roche (É.-U.)	Rapport des moyennes géométriques (%) selon les MC	IC90 % du rapport ci- contre (%)
AUC_T ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	18183,7 18942,0 (19,3)	18312,5 19121,2 (18,8)	99,3	92,9 - 106,2
AUC_∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	19523,1 20307,5 (18,7)	19709,4 20519,9 (17,6)	99,1	93,0 - 105,5
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	128,0 133,0 (17,9)	132,5 137,3 (15,5)	96,6	90,9 - 102,6
t_{max} (h) ¹	2,2 (43,3)	2,6 (63,7)		
$t_{1/2}$ (h) ¹	189,3 (19,0)	183,7 (20,4)		

Remarque : Chaque groupe de traitement comprend 35 sujets.

¹ Les paramètres t_{max} et $t_{1/2}$ sont exprimés uniquement sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

ASC_∞ : Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps depuis $t = 0$ jusqu'à $t = \infty$; ASC_T : Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps depuis $t = 0$ jusqu'à moment de la dernière concentration mesurable; IC : Intervalle de confiance; C_{max} : Concentration sérique maximale observée; MC : Moindres carrés; $t_{1/2}$: Demi-vie terminale; t_{max} : Temps écoulé jusqu'à l'atteinte de la concentration sérique maximale.

15.2.2 Innocuité et efficacité comparatives

15.2.2.1 Efficacité

Cancer du sein au stade précoce

Étude CT-P6 3.2

L'étude CT-P6 3.2, sur l'efficacité et l'innocuité comparatives, avait pour objectif d'exclure toute différence cliniquement significative entre HERZUMA® et HERCEPTIN® — administrés tous deux en association avec du docétaxel au cours des cycles 1 à 4 suivi, au cours des cycles 5 à 8, du protocole FEC (5-fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide) — eu égard à l'efficacité, déterminée d'après la réponse biologique complète (rBC) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ opérable. L'étude comprenait des patientes de ≥ 18 ans atteintes d'un cancer du sein confirmé par examen histologique ou nouvellement diagnostiqué. Les patientes

présentaient un statut HER2+ confirmé localement, défini par un score ICH 3+. En cas de résultat équivoque (score ICH 2+), la surexpression était confirmée par FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) ou CISH (hybridation *in situ* chromogène).

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie en début d'étude — âge, race, taille, poids, statut des récepteurs hormonaux et stade de la maladie — étaient semblables entre les groupes HERZUMA® et HERCEPTIN®. Dans l'ensemble, 58,4 % des patientes à l'étude étaient RH+ (œstrogène et/ou progestérone) au moment du dépistage, et le stade le plus fréquent était le stade IIb (I : 10,0 %, IIa : 29,2 %, IIb : 36,7 %, IIIa : 23,1 %).

Le critère d'évaluation primaire utilisé dans l'analyse de l'efficacité était la proportion de patientes présentant une rBC, définie comme l'absence de cellules tumorales invasives dans le sein et les ganglions lymphatiques axillaires, indépendamment du carcinome canalaire *in situ* (CCIS). La rBC a été déterminée au moment de la chirurgie, par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine du spécimen de sein réséqué.

L'équivalence entre HERZUMA® et HERCEPTIN® a été démontrée du fait que l'IC_{95%} bilatéral du risque relatif correspondant à la proportion de rBC après la période de traitement néo-adjuvant était entièrement compris dans les valeurs prédéfinies de [0,74 – 1,35].

Tableau 31 Taux de réponse biologique complète (rBC) après la période de traitement néo-adjuvant dans l'étude CT-P6 3.2 (effectif ITT)

	Effectif ITT	
	HERZUMA® (n = 278)	HERCEPTIN® (n = 284)
Critère d'évaluation primaire : rBC		
Taux de réponse (%) (IC _{95%})	120 (43,17 %) (37,26 – 49,21)	134 (47,18 %) (41,26 – 53,17)
Risque relatif estimé (IC _{95%}) ¹ du risque relatif estimé	0,9149 (0,7622 – 1,0981)	

IC : Intervalle de confiance; ITT : Intention de traitement; rBC : Réponse biologique complète

¹ IC asymptotique.

15.2.2.2 Innocuité

Le type, la fréquence et la gravité des manifestations indésirables étaient semblables entre le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

15.2.2.3 Immunogénicité

Dans l'étude CT-P6 1,5, aucun sujet n'a obtenu à aucun moment de résultat positif pour les anticorps anti-médicament.

Dans l'étude CT-P6 3,2, aucun patient n'a obtenu de résultat positif d'anticorps anti-médicament à une période quelconque après la valeur initiale.

16 ÉTUDE COMPARATIVE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET DE TOXICOLOGIE

16.1 Pharmacodynamique non clinique comparative

Essais in vitro

La substance de HERZUMA[®], le trastuzumab, est un anticorps monoclonal humanisé qui a été conçu pour s'unir au domaine extracellulaire de la protéine HER2 avec une forte affinité. L'action du trastuzumab, a-t-on rapporté, procède de plusieurs mécanismes, dont la prévention de la dimérisation et de l'activation des récepteurs, l'inhibition des voies de signalisation et la régulation négative des récepteurs HER2. Cependant, même s'il a été démontré que le trastuzumab active la cascade du complément, aucune cytotoxicité dépendante du complément n'a été observée contre les lignées cellulaires tumorales, probablement en raison de la présence de protéines régulatrices comme CD46, CD55 et CD59 dans les lignées cellulaires du cancer du sein.

Des analyses *in vitro* ont été effectuées pour démontrer la similarité entre le mode d'action de HERZUMA[®] et celui de HERCEPTIN[®], notamment la bioactivité *in vitro* (activité contre la prolifération), l'affinité de liaison pour HER2, l'affinité de liaison pour HER2 sur une base cellulaire, l'affinité de liaison pour FcRn, l'affinité de liaison pour FcγRI/RIIa/RIIb/RIIIa (type F/V)/RIIIb, l'activité CCAD (cellule mononuclée de sang périphérique [PBMC] et essai avec rapporteur) et l'affinité de liaison pour C1q et ont conclu à une grande similarité.

16.2 Toxicologie comparative

Un essai de toxicité à doses répétées comprenant l'administration intraveineuse hebdomadaire de HERZUMA[®] et de HERCEPTIN[®] pendant 4 semaines a été effectué chez des macaques de Buffon des deux sexes (n = 3/sexe par groupe), lesquels ont reçu 2 doses de 14 et 42 mg/kg (étude ZIP0014). HERZUMA[®] et HERCEPTIN[®] ont été bien tolérés et aucun changement lié à la substance étudiée n'a été observé relativement aux critères suivants : mortalité, poids corporel, électrocardiographie (ÉCG), hématologie, chimie du sang, analyse d'urine, poids des organes, observations macroscopiques et histopathologiques. Dans l'ensemble, réponses toxicologiques et profils toxicocinétiques étaient similaires chez les macaques de Buffon ayant reçu HERZUMA[®] et chez ceux ayant reçu HERCEPTIN[®].

17 ESSAIS CLINIQUES – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Cancer du sein au stade précoce

Le traitement adjuvant par trastuzumab a été étudié dans le cadre de 4 essais de grande envergure, multicentriques et randomisés :

- L'essai HERA était conçu pour comparer un traitement par trastuzumab administré toutes les trois semaines et la mise en observation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce, après une chirurgie, une chimiothérapie établie ou une radiothérapie (le cas échéant).
- Les études NSABP B-31 et NCCTG N9831, qui englobent l'analyse conjointe, étaient conçues pour évaluer l'utilité clinique de l'association du traitement par trastuzumab et du paclitaxel après une chimiothérapie AC chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+ après une chirurgie. De plus, l'étude NCCTG N9831 évaluait l'ajout de trastuzumab de façon séquentielle après la

chimiothérapie AC-paclitaxel chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après la chirurgie.

- L'étude BCIRG-006 était conçue pour évaluer l'association de trastuzumab au docétaxel après la chimiothérapie AC ou en association avec le docétaxel et le carboplatine chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après la chirurgie.

L'efficacité et l'innocuité comparatives entre les différents schémas chimiothérapeutiques (à savoir administration concomitante ou séquentielle, chimiothérapie à base d'anthracycline ou sans anthracycline) n'ont pas été étudiées.

Les patientes admissibles dans les quatre études comprenaient des patientes présentant un adénocarcinome du sein non métastatique et opérable dont les tumeurs surexprimaient HER2 et qui présentaient une atteinte ganglionnaire ou aucune atteinte ganglionnaire, mais à risque élevée. Les définitions utilisées dans chaque protocole figurent dans le Tableau 32.

Tableau 32 Populations admissibles dans les études sur le cancer du sein au stade précoce, par catégorie TNM^a

ÉTUDE	Version du manuel de stadification TNM du cancer de l'AJCC	T	N	M	Commentaire
HERA	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997)	≥T1c, T2, T3, pT4	N0, N1, N2, N3	M0	Chimiothérapie (néo) d'adjuvant antérieure exigée. Radiothérapie antérieure exigée en cas d'atteinte ganglionnaire (axillaire, mammaire interne) ou de maladie pT4.
NSABP B-31	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997) actualisé Mai 2003 Manuel de stadification, 6 ^e édition (2002)	T1, T2, T3 clinique Mis à jour, mai 2003 à : T1, T2, T3 (clinique et pathologique)	cN0, cN1 Mis à jour, mai 2003 à : cN0, cN1 et pN1, pN2a, pN3a	M0	Aucune chimiothérapie ni radiothérapie antérieure autorisée. Irradiation complète du sein exigée pendant l'étude; irradiation partielle du sein ou irradiation mammaire interne interdite.
NCCTG N9831	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997)	T1, T2, T3	pN1, pN2 (minimum 1/6 ganglions)	M0	Aucune chimiothérapie ni radiothérapie antérieure autorisée. Irradiation du sein et des ganglions lymphatiques régionaux pendant l'étude, selon le radiothérapeute.
		T1c (ER -/PR- uniquement), T2, T3	pN0 (minimum ganglion sentinelle ou 1/6 ganglions)		
BCIRG-006	Manuel de stadification, 5 ^e édition (1997) [non spécifié dans le protocole]	T1, T2, T3	pN1, pN2 (minimum 1/6 ganglions)	M0	Aucune chimiothérapie ni radiothérapie antérieure autorisée. Irradiation du sein et des ganglions lymphatiques régionaux pendant l'étude, selon le radiothérapeute.
		≥T2, ou ER -/PR-, ou nucléaire de grade 2-3, ou âge <35 ans	pN0 (minimum ganglion sentinelle ou 1/6 ganglions)		

^a Exigé pour toutes les études : (1) adénocarcinome envahissant invasif à l'histologie; (2) excision complète de la tumeur primaire avec des marges sans tumeur à l'histologie des échantillons de la chirurgie définitive; et (3) tumeur HER2+ ganglions)

HERA

Le trastuzumab a été évalué comme traitement adjuvant dans le cadre de l'essai HERA, un essai multicentrique et randomisé visant à comparer un traitement par trastuzumab administré toutes les trois semaines pendant un an et pendant deux ans, et la mise en observation chez des patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce, après une chirurgie, une chimiothérapie établie ou une radiothérapie (le cas échéant). De plus, on a comparé le traitement par trastuzumab pendant deux ans avec le traitement par trastuzumab pendant un an, avec pour objectif d'évaluer la supériorité d'un traitement de deux ans par rapport à celui d'un an. Les échantillons de tumeur mammaire étaient exigés pour montrer la surexpression de HER2 (3+ à l'IHC) ou l'amplification génique (analyse FISH) comme déterminée par un laboratoire central.

Les patientes assignées au groupe trastuzumab recevaient une dose d'attaque de 8 mg/kg, suivie de doses d'entretien de 6 mg/kg administrées à intervalles de trois semaines pendant un an ou pendant deux ans. Le traitement par trastuzumab pendant un an était défini comme 12 mois civils de traitement à partir du premier jour d'administration et pour un maximum de 18 perfusions. Le traitement par trastuzumab pendant deux ans était défini comme 24 mois civils de traitement à partir du premier jour d'administration et pour un maximum de 35 perfusions.

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'HERA sont résumés au Tableau 33. Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein précoce pour une description des données d'innocuité de l'essai HERA).

Tableau 33 Résultats de l'efficacité à un an dans l'essai HERA : Résultats après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans**

Paramètre	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
	Observation N = 1693	trastuzumab sur 1 an N = 1693	Observation N = 1697***	trastuzumab pendant 1 an N = 1702***
Survie sans maladie (SSM)				
– Nombre de patientes avec manifestations	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
– Nombre de patientes avec sans manifestations	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
valeur <i>p</i> vs observation	< 0,000 1			
Risque relatif vs mise en observation	0,54		0,76	
Ajusté (99,9 %) Intervalle de confiance****	(0,38, 0,78)			
Survie sans récurrence				
– Nombre de patientes avec manifestations	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
– Nombre de patientes sans manifestations	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Risque relatif vs mise en observation	0,51		0,73	
Survie sans maladie à distance				
– Nombre de patientes avec manifestations	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
– Nombre de patientes avec sans manifestations	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)

Paramètre	Suivi médian de 12 mois		Suivi médian de 8 ans	
	Observation N = 1693	trastuzumab sur 1 an N = 1693	Observation N = 1697***	trastuzumab pendant 1 an N = 1702***
Risque relatif vs mise en observation	0,50		0,76	
Survie globale (décès)				
– Nombre de patientes avec manifestations	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
– Nombre de patientes sans manifestations	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Risque relatif vs mise en observation	0,75		0,76	

*Le principal critère d'évaluation de la SSM du groupe traité pendant un an par rapport au groupe en observation a dépassé le seuil statistique prédéfini de 0,001 0.

**Analyse finale (y compris le passage de 52 % des patientes du groupe en observation au groupe sous trastuzumab).

***Une divergence s'est glissée dans la taille globale de l'échantillon en raison du petit nombre de patientes randomisées après la date limite de collecte des données pour l'analyse après le suivi médian de 12 mois.

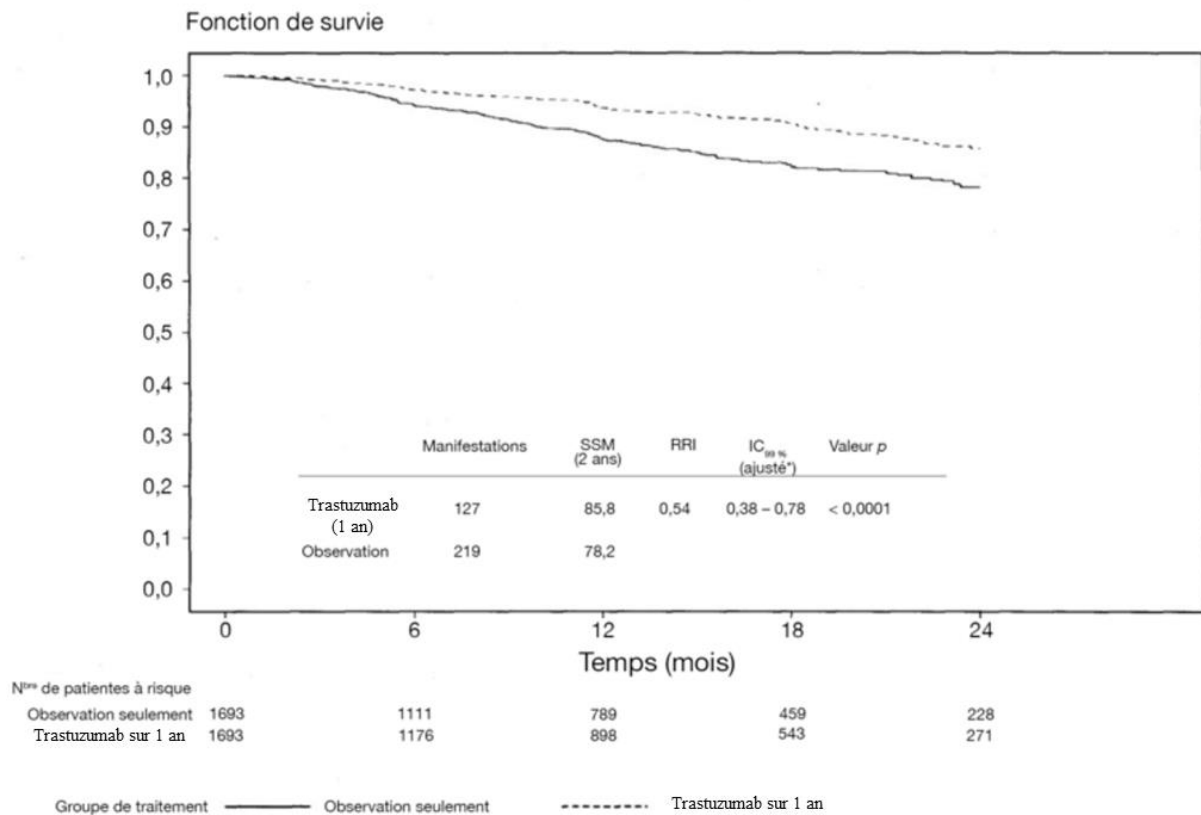
**** Intervalle de confiance ajusté (pour l'analyse préliminaire et les deux comparaisons de chacun des groupes sous trastuzumab [pendant un an et pendant deux ans] par rapport au groupe en observation), présenté afin de refléter le seuil de $p \leq 0,0010$ de la comparaison de trastuzumab pendant un an par rapport au groupe en observation. L'intervalle représente l'intervalle de confiance à 99,9 %.

Les résultats liés à l'efficacité de l'analyse préliminaire dépassaient le seuil statistique prédéfini au protocole de 0,001 0 pour la comparaison entre le traitement par trastuzumab pendant un an et le groupe en observation. Après un suivi médian de 12 mois, le rapport des risques pour la survie sans maladie (SSM) était de 0,54 (IC à 99,9 % ajusté : 0,38, 0,78), ce qui se traduit par un bienfait absolu, en termes de taux de survie sans maladie à 2 ans, de 7,6 points de pourcentage (85,8 % vs 78,2 %) en faveur du groupe trastuzumab. Voir la Figure 2.

Une analyse finale a été effectuée après un suivi médian de 8 ans, montrant que le traitement par trastuzumab pendant un an était associé à une réduction du risque de 24 % par rapport au groupe en observation (RR = 0,76, IC à 95 % non ajusté : 0,67, 0,86). Ce rapport se traduit par un bienfait absolu en termes de taux de survie sans maladie après 8 ans de 6,4 % en faveur du traitement par trastuzumab pendant un an.

Dans l'analyse finale, la supériorité du traitement par trastuzumab pendant deux ans par rapport au traitement par trastuzumab pendant un an n'a pu être démontrée (RR de la SSM dans la population en ITT du groupe traité pendant 2 ans par rapport au groupe traité pendant un an de 0,99 [IC à 95 % non ajusté : 0,87, 1,13]; valeur $p = 0,90$) et RR pour la SG de 0,98 (IC à 95 % non ajusté : 0,83, 1,15); valeur $p = 0,78$). Le taux d'événements liés au critère secondaire d'évaluation cardiaque était plus élevé dans le groupe traité pendant 2 ans (8,1 % vs 4,6 % dans le groupe traité pendant 1 an). Plus de patientes ont présenté au moins une manifestation indésirable de grade 3 ou 4 dans le groupe traité pendant 2 ans (20,4 %) par rapport au groupe traité pendant un an (16,3 %).

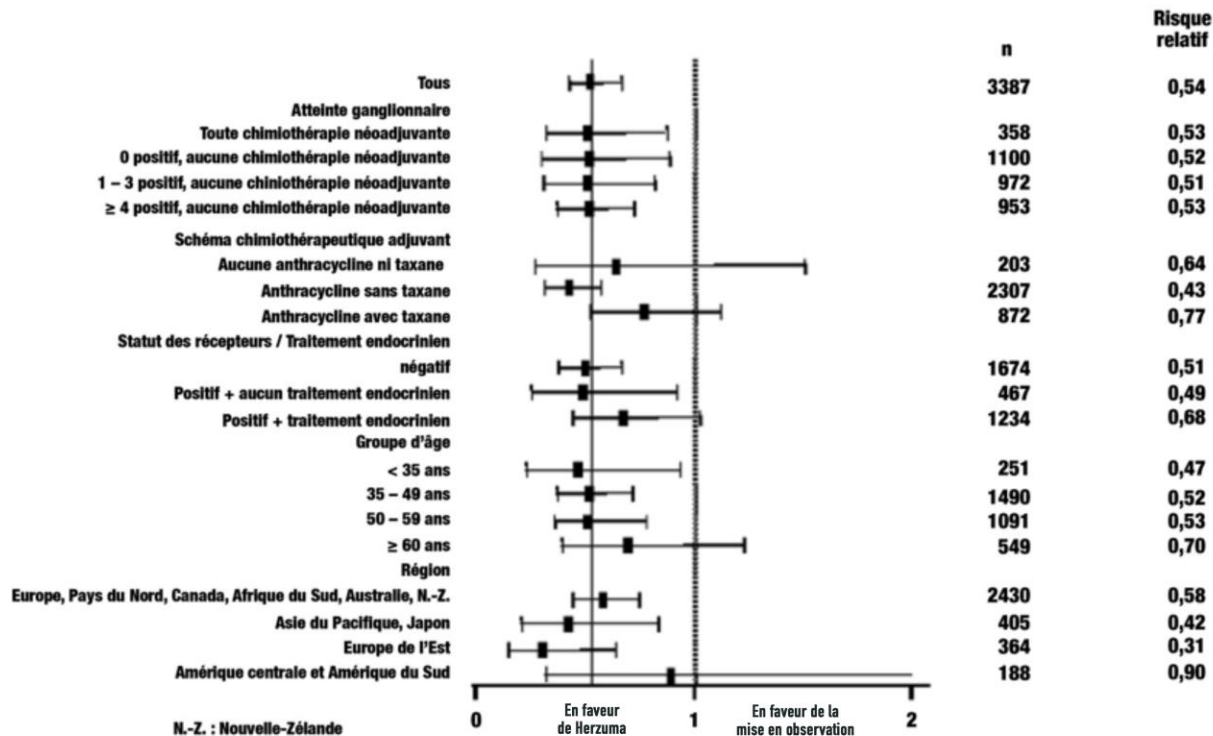
Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie (après un suivi médian de 12 mois)



* Intervalle de confiance ajusté (pour l'analyse préliminaire et les deux comparaisons de chacun des groupes sous trastuzumab [pendant un an et pendant deux ans] par rapport au groupe en observation), présenté afin de refléter le seuil de $p \leq 0,0010$ de la comparaison de trastuzumab pendant un an par rapport au groupe en observation. L'intervalle représente l'intervalle de confiance à 99,9 %.

Le bienfait sur la survie sans maladie a été constaté dans tous les sous-groupes analysés (voir la Figure 3).

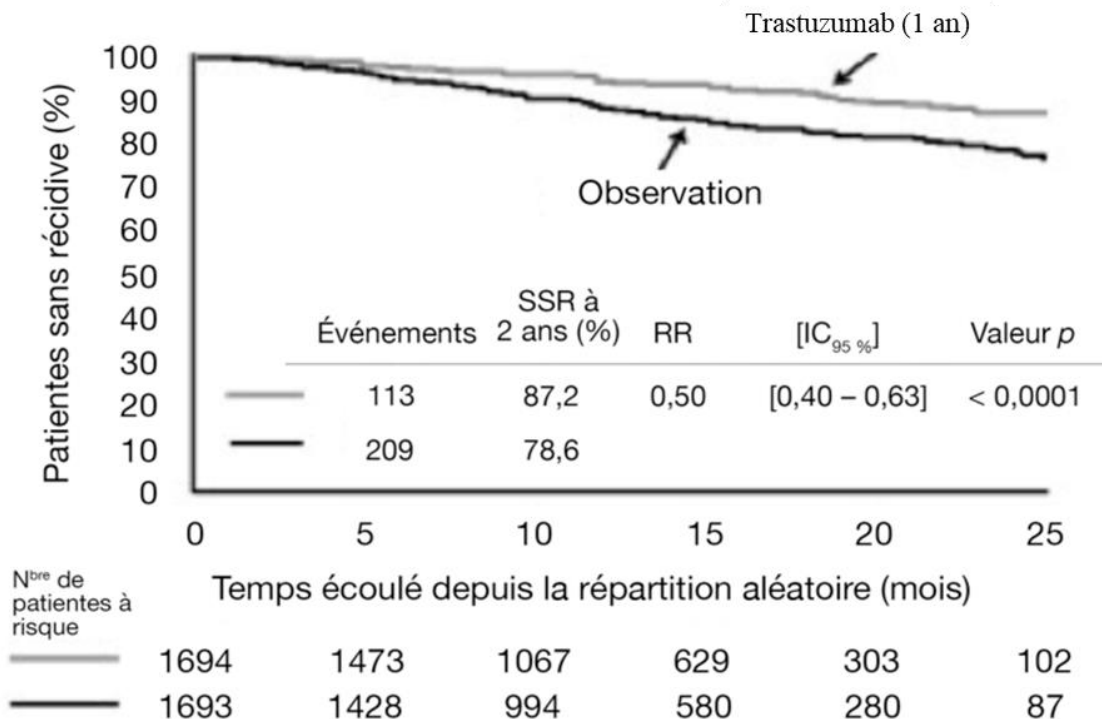
Figure 3 Risques relatifs et intervalles de confiance à 95 % pour la survie sans maladie, par sous-groupe (après un suivi médian de 12 mois)



Remarque : Les IC à 95 % ne sont pas ajustés pour tenir compte des multiples tests.

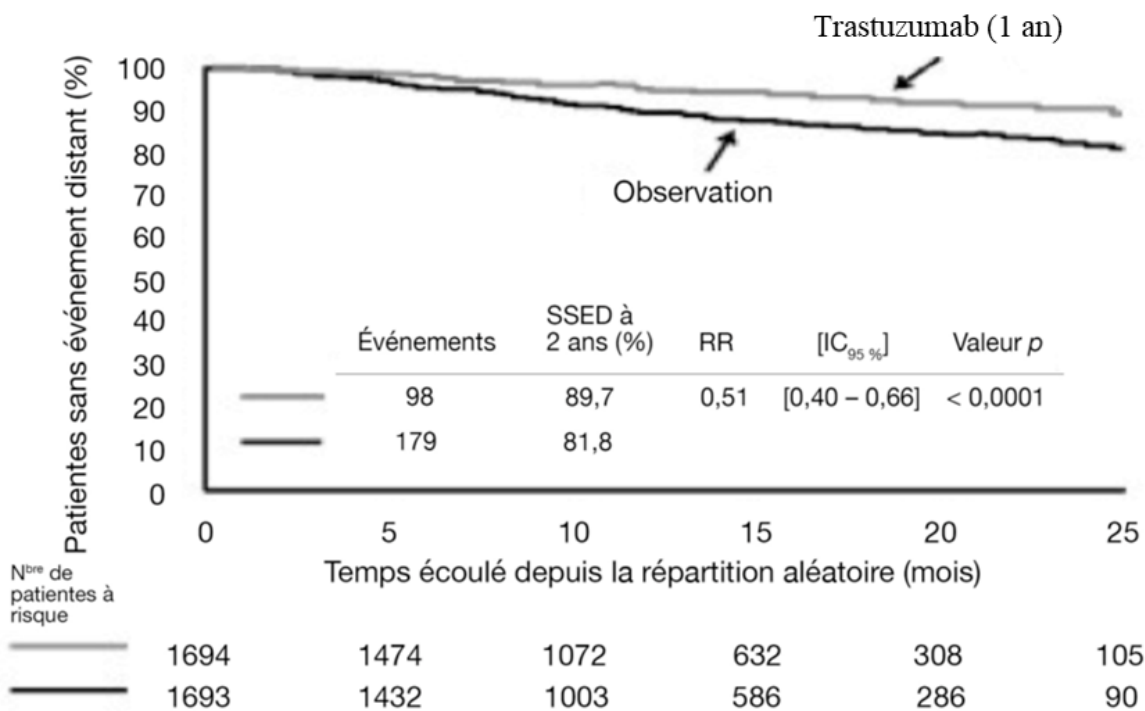
Vingt-et-une (1,2 %) patientes du groupe trastuzumab et 16 (0,9 %) patientes du groupe en observation présentaient des métastases dans le SNC comme premier site de récurrence.

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récidence (après un suivi médian de 12 mois)



Remarque : Les IC à 95 % ne sont pas ajustés pour tenir compte des multiples tests.

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie à distance (après un suivi médian de 12 mois)



Remarque : Les IC à 95 % ne sont pas ajustés pour tenir compte des multiples tests.

Analyse conjointe : NSABP B-31 et NCCTG N9831

Deux essais coopératifs en groupe, NSABP B-31 et NCCTG N9831, ont évalué l'efficacité de l'ajout de trastuzumab au traitement systémique adjuvant standard chez les femmes atteintes d'un cancer du sein surexprimant HER2 au stade précoce. Des échantillons de tumeur mammaire étaient exigés pour montrer la surexpression de HER2 (3+ à l'IHC) ou par amplification génique (analyse FISH). La détermination du statut HER2 était vérifiée par un laboratoire central avant la répartition aléatoire (N9831) ou devait être effectuée à un laboratoire de référence (B-31). Les patientes étaient réparties aléatoirement pour recevoir la doxorubicine et le cyclophosphamide suivies du paclitaxel (AC→T) ou la doxorubicine et la cyclophosphamide suivies du paclitaxel plus trastuzumab (AC→T + H). Dans les deux essais, les patientes ont reçu quatre cycles (cycles de trois semaines) de doxorubicine, à 60 mg/m² par injection dans la tubulure i. v., en concomitance avec une dose i. v. de cyclophosphamide de 600 mg/m² durant 20 à 30 minutes. Le paclitaxel était administré une fois par semaine (80 mg/m²) ou une fois toutes les trois semaines (175 mg/m²) pendant un total de 12 semaines, tandis qu'il était administré une fois par semaine (80 mg/m²) pendant 12 semaines dans l'étude NCCTG N9831. Le trastuzumab était administré à raison d'une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie de doses hebdomadaires de 2 mg/kg par voie i. v. Le trastuzumab était instauré avec le paclitaxel et était administré pendant un total de 52 semaines dans les deux essais. La survie sans maladie était le principal critère d'évaluation spécifié au préalable de l'analyse d'efficacité combinée de ces études.

Au total, 3 752 patientes étaient évaluables pour l'analyse de l'efficacité au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie. Pour les deux études combinées, le suivi médian à partir du moment de la randomisation était de 1,8 an pour le groupe recevant la chimiothérapie seule et de 2,0 ans pour le groupe recevant le trastuzumab et la chimiothérapie. Les résultats de l'efficacité sont présentés au Tableau 34 et à la Figure 6. Pour le principal critère d'évaluation, la survie sans maladie, l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie a réduit le risque d'une première manifestation de 52 %. Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire, cardiotoxicité, cancer du sein au stade précoce pour une description des données d'innocuité de l'analyse conjointe.

Tableau 34 Analyse conjointe : Résultats de l'efficacité des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 au moment de l'analyse finale de la survie sans maladie* (population en ITT)

	AC→T ^a n = 1880 N ^{bre} avec événement	AC→T + trastuzumab ^a n = 1872 N ^{bre} avec événement	Risque relatif ^b (IC à 95 %)	Valeur p ^c
Survie sans maladie (SSM)	261	133	0,48 (0,39- 0,59)	< 0,000 1
Survie globale (SG)	92	62	0,67	n.s. ^d

IC = Intervalle de confiance

La survie sans maladie était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une récurrence, d'un cancer du sein controlatéral, d'un second cancer primitif ou d'un décès, selon la première éventualité. La survie globale était définie comme le délai entre la randomisation et le décès.

* Après un suivi médian de 1,8 an pour les patientes du groupe AC→T et de 2,0 ans pour les patientes du groupe AC→TH.

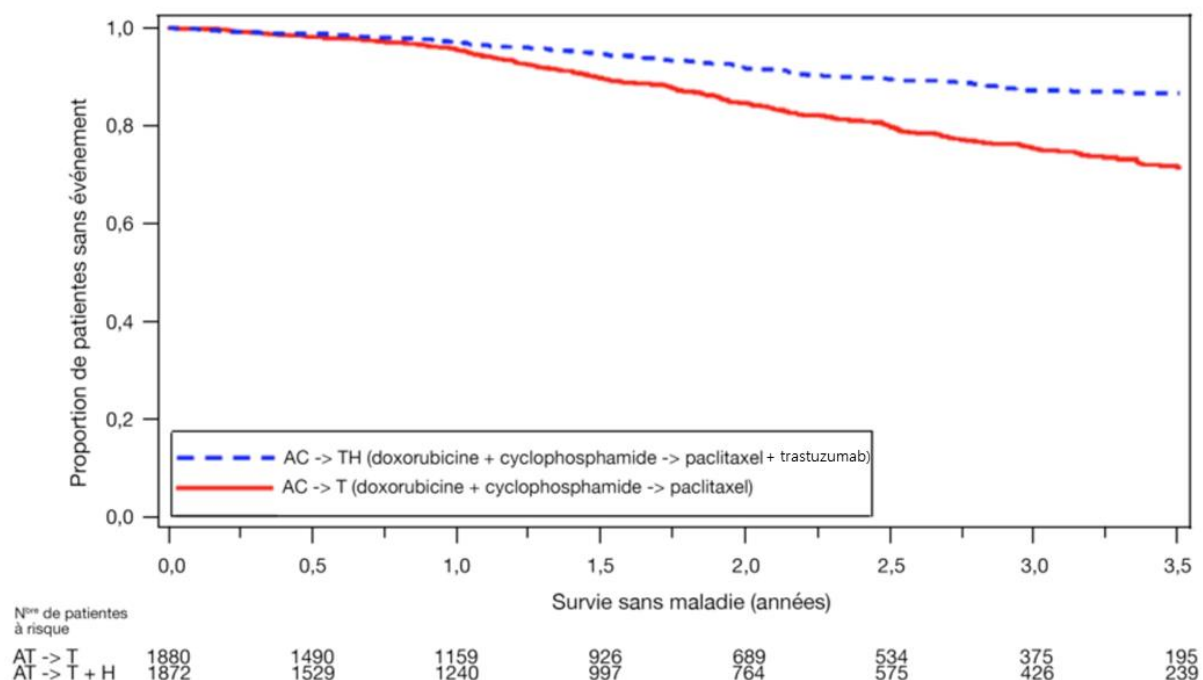
^a Schémas utilisés dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine et cyclophosphamide suivi du paclitaxel (AC→T) ou paclitaxel plus trastuzumab (AC→TH)

^b Risque relatif estimé par régression de Cox stratifiée par essai clinique, schéma prévu du paclitaxel, nombre de ganglions lymphatiques atteints et statut des récepteurs hormonaux.

^c Test Haenszel-Mantel stratifié.

^d n.s. = non significatif

Figure 6 Durée de la survie sans maladie chez les patientes de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831



Il n'y avait pas assez de patientes dans chacun des sous-groupes suivants pour déterminer si l'effet du traitement était différent de celui de la population globale de patientes : patientes de race noire, d'origine hispanique, originaires d'Asie/îles du Pacifique, à risque élevé sans atteinte ganglionnaire et âgées de plus de 65 ans.

L'analyse finale prévue de la survie globale faisant partie de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 a été effectuée après la survenue de 707 décès (suivi médian de 8,3 ans dans le groupe sous AC→T+H). Le traitement par AC→T+H a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG en comparaison avec le traitement par AC→T (RRI stratifié de 0,64; IC_{95,1%} [0,55; 0,74]; valeur *p* selon le test de Mantel-Haenszel < 0,000 1); seuil officiel de la valeur *p* pour établir la signification statistique : 0,024 5). Après 8 ans, on évaluait le taux de survie à 86,9 % dans le groupe AC→T+H et de 79,4 % dans le groupe AC→T, soit un bienfait absolu de 7,4 % (voir la Figure 7).

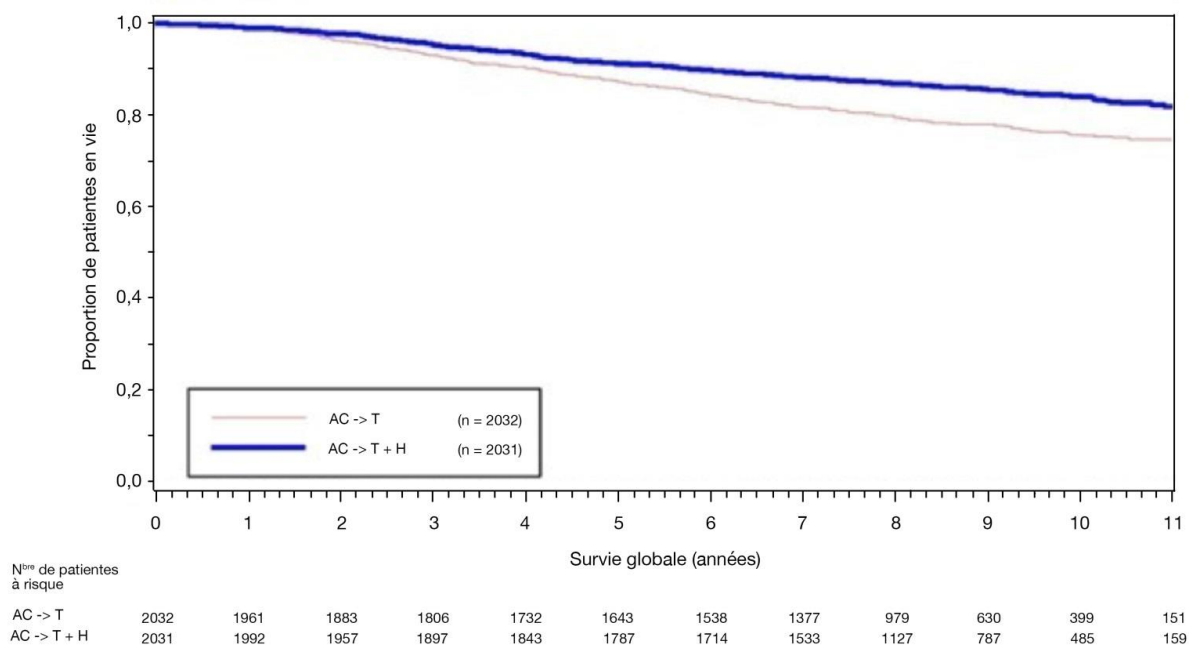
Les résultats finaux quant à la SG de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés au Tableau 35.

Tableau 35 Analyse finale de la survie globale de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831

	AC→T ^a n = 2032	AC→T + trastuzumab ^a n = 2031		
	N ^{bre} avec événement	N ^{bre} avec événement	Risque relatif (IC _{95,1} %)	valeur p
Survie globale	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	0,64 (0,55–0,74)	< 0,000 1

^a Schémas utilisés dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine et cyclophosphamide suivi du paclitaxel (AC→T) ou paclitaxel plus trastuzumab (AC→TH)

Figure 7 Durée de la survie globale chez des patientes de l'analyse conjointe des études NSABP B- 31 et NCCTG N9831



L'analyse de la survie sans maladie (SSM) a également été effectuée dans le cadre de l'analyse finale de la SG faisant partie de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831. Les résultats de l'analyse actualisée de la SSM ont montré un avantage similaire quant à la SSM par rapport à l'analyse primaire définitive de la SSM.

BCIRG-006

Dans l'étude BCIRG-006, les patientes ont été réparties aléatoirement (1:1:1) pour recevoir la doxorubicine et le cyclophosphamide suivis du docétaxel (AC→T), la doxorubicine et le cyclophosphamide suivis du docétaxel plus trastuzumab (AC→TH) ou le docétaxel et le carboplatine plus trastuzumab (TCH). Le trastuzumab a été administré une fois par semaine (dose initiale de 4 mg/kg suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg) en concomitance avec soit T soit TC, puis toutes les 3 semaines (6 mg/kg) en monothérapie pendant un total de 52 semaines.

Dans le groupe AC→T, la doxorubicine à 60 mg/m² par voie i. v. était administrée en association avec le cyclophosphamide à 600 mg/m² par voie i. v. toutes les 3 semaines pendant 4 cycles,

suivis du docétaxel à 100 mg/m² sous forme de perfusion i. v. d'une heure toutes les 3 semaines pendant 4 cycles.

Dans le groupe AC→TH, toutes les 3 semaines pendant quatre cycles, les patientes du groupe AC→TH recevaient 60 mg/m² de doxorubicine sous forme de bolus i. v. de 5 à 15 minutes, suivi de 600 mg/m² de cyclophosphamide par voie i. v. en bolus i. v. de 5 à 60 minutes. Trois semaines après le dernier traitement par AC (à savoir au jour 1 du cycle 5), une dose d'attaque de 4 mg/kg de trastuzumab était administrée sous forme de perfusion i. v. de 90 minutes. À compter du jour 8 du cycle 5, une dose de trastuzumab de 2 mg/kg était administrée en perfusion i. v. de 30 minutes toutes les semaines. Le docétaxel à 100 mg/m² était administré en perfusion i. v. de 1 heure toutes les 3 semaines pendant quatre cycles, à compter du jour 2 du cycle 5 puis au jour 1 de tous les cycles subséquents. À compter de 3 semaines après le dernier traitement par le docétaxel, une dose de trastuzumab de 6 mg/kg était administrée en perfusion i. v. de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Dans le groupe TCH, les patientes recevaient une dose d'attaque de trastuzumab de 4 mg/kg en perfusion i. v. de 90 minutes au jour 1 du cycle 1. À compter du jour 8 du cycle 1, une dose de trastuzumab de 2 mg/kg était administrée en perfusion i. v. de 30 minutes toutes les semaines. Toutes les 3 semaines pendant six cycles, à compter du jour 2 du cycle 1 puis du jour 1 de tous les cycles subséquents, une dose de docétaxel de 75 mg/m² en perfusion i.v. de 1 heure était administrée, suivie de carboplatine à une aire sous la courbe de la courbe concentration-temps de 6 mg/mL/min en perfusion i. v. de 30 à 60 minutes (la dose de carboplatine était calculée au moyen de la formule de Calvert modifiée). À compter de 3 semaines après le dernier traitement par la chimiothérapie, une dose de trastuzumab de 6 mg/kg était administrée en perfusion i. v. de 30 minutes toutes les 3 semaines.

Le trastuzumab, administré en association avec le docétaxel et le carboplatine (TCH), est un schéma sans anthracycline et, par conséquent, l'étude BCIRG-006 offrait la possibilité d'évaluer officiellement un schéma moins cardiotoxique dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2+.

Des échantillons de tumeur mammaire étaient exigés pour montrer l'amplification du gène HER2 (FISH+ uniquement), tel que déterminé par un laboratoire central.

Les résultats de l'efficacité de l'étude BCIRG-006, le principal critère d'évaluation (survie sans maladie) et le critère d'évaluation secondaire (survie globale) sont résumés dans les tableaux suivants :

Tableau 36 Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG-006 AC→T vs AC → TH

Paramètre	AC→T (N = 1073)	AC→TH (N = 1074)	valeur p vs AC→T (Haenszel- Mantel)	Risque relatif vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté l'événement	195	134	< 0,000 1	0,61 (0,44, 0,85)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté l'événement	80	49	***	0,58 (0,40, 0,83)

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab; IC = intervalle de confiance

*L'intervalle de confiance à 95 % est l'intervalle de confiance répété (ICR), ajusté en fonction des diverses analyses intérimaires.

** Le rapport des risques était estimé par régression de Cox stratifiée par le nombre de ganglions positifs et le statut des récepteurs hormonaux.

***Critères d'efficacité secondaires

Tableau 37 Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG-006 AC→T vs TCH

Paramètre	AC→T (N = 1073)	AC→TH (N = 1074)	valeur p vs AC→T (Haenszel- Mantel)	Risque relatif vs AC→T** (IC à 95 %)
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté l'événement	195	145	0,000 3	0,67 (0,49, 0,92)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté l'événement	80	56	***	0,66 (0,47, 0,93)

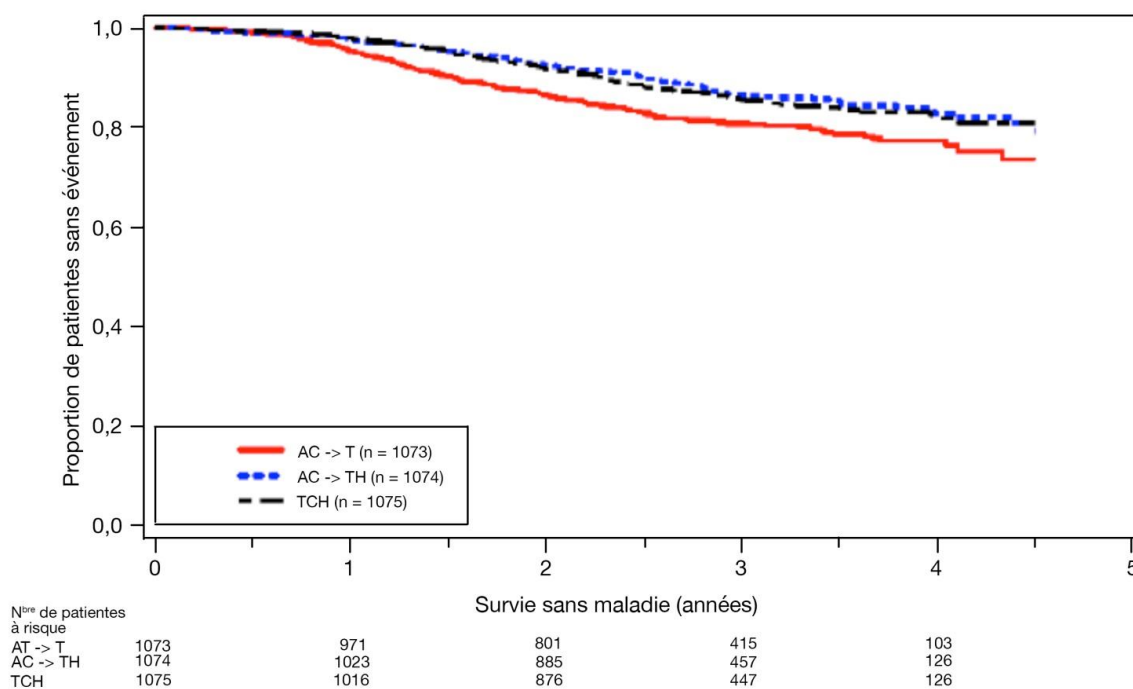
AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab; IC = intervalle de confiance

*L'intervalle de confiance à 95 % est l'intervalle de confiance répété (ICR), ajusté en fonction des diverses analyses intérimaires.

** Le rapport des risques était estimé par régression de Cox stratifiée par le nombre de ganglions positifs et le statut des récepteurs hormonaux.

***Critères d'efficacité secondaires

Figure 8 Durée de la survie sans maladie chez les patientes de l'étude BCIRG-006



AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel

AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivi de docétaxel plus trastuzumab
TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab

Cancer du sein métastatique (CSM)

L'innocuité et l'efficacité du trastuzumab ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé, réalisé chez 469 femmes atteintes d'un CSM avec surexpression de HER2 qui n'avaient pas reçu antérieurement de chimiothérapie pour leurs métastases. Le critère d'admissibilité était un degré de surexpression de 2+ ou 3+ (sur une échelle de 0 à 3+) démontré par l'évaluation immunohistochimique du tissu tumoral effectuée dans un laboratoire central. Les patientes admissibles ont été randomisées en deux groupes : chimiothérapie seule ou chimiothérapie plus trastuzumab administrées par voie intraveineuse à raison d'une dose d'attaque de 4 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 2 mg/kg par semaine. Dans le cas des femmes qui avaient reçu une anthracycline comme chimiothérapie d'adjuvant, le protocole consistait en 175 mg/m² de paclitaxel durant 3 heures tous les 21 jours pendant au moins six cycles; pour les autres patientes, le protocole était une association anthracycline-cyclophosphamide (AC : 60 mg/m² de doxorubicine ou 75 mg/m² d'épirubicine plus 600 mg/m² de cyclophosphamide tous les 21 jours pendant six cycles). Les patientes sous paclitaxel (n = 188) étaient plus susceptibles que les patientes recevant un protocole AC (n = 281) d'afficher les conditions suivantes : facteurs pronostiques défavorables (cancer préménopausique, tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux [œstrogènes et progestérone], atteinte ganglionnaire), traitement antérieur (chimiothérapie d'adjuvant, chimiothérapie myéloblastive, radiothérapie) et intervalle sans maladie plus court.

Le délai médian précédant la progression de la maladie a été significativement plus long, le taux de réponse global plus élevé, la durée médiane de réponse plus longue et le taux de survie à un an plus élevé chez les patientes qui ont reçu l'association trastuzumab-chimiothérapie que chez les patientes soumises à la chimiothérapie seule. Ces effets ont été observés aussi bien chez les patientes qui ont reçu le trastuzumab plus le paclitaxel que chez les patientes qui ont reçu l'association trastuzumab-AC, mais ils étaient plus prononcés dans le sous-groupe du paclitaxel. Le degré de surexpression de HER2 était un facteur prédictif de l'effet du traitement.

Les résultats de l'étude sont présentés au Tableau 38.

Tableau 38 Efficacité en première intention dans les essais cliniques de phase III

	<i>Résultats combinés</i>		<i>Sous-groupe paclitaxel</i>		<i>Sous-groupe AC</i>	
	trastuzumab + chimiothérapie (n = 235)	Chimiothérapie (n = 234)	trastuzumab + Paclitaxel (n = 92)	Paclitaxel (n = 96)	trastuzumab + AC ^a (n = 143)	AC (n = 138)
Critère d'efficacité primaire						
<i>Délai avant la progression^{b,c}</i>						
Médiane (mois)	7,6	4,6	6,9	3,0	8,1	6,1
Intervalle de confiance à 95 %	(7,0, 9,4)	(4,4, 5,4)	(5,3, 9,9)	(2,1, 4,3)	(7,3, 9,9)	(4,9, 7,1)
valeur <i>p</i>	0,000 1		0,000 1		0,000 3	
Critères d'efficacité secondaires						
<i>Taux de réponse global^b</i>						
Pourcentage	48	32	42	16	52	43
Intervalle de confiance à 95 %	(42, 55)	(26, 38)	(32, 52)	(8, 23)	(44, 61)	(34, 51)
valeur <i>p</i>	0,000 2		< 0,000 1		0,103 8	
<i>Durée de la réponse^{b,c}</i>						
Médiane (mois)	9,3	5,9	11,0	4,4	9,1	6,5
Intervalle de confiance à 95 %	(8,0, 11,0)	(5,5, 7,0)	(8,2, > 19,8)	(3,9, 5,3)	(7,2, 11,0)	(5,8, 8,0)
valeur <i>p</i>	0,000 1		0,000 1		0,002 5	
<i>Survie à un an</i>						
Sujets vivants (%)	78	67	72	60	83	72
valeur <i>p</i>	0,008 0		0,097 5		0,041 5	

^a AC = anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et cyclophosphamide

^b Selon un comité indépendant d'évaluation de la réponse.

^c Méthode de Kaplan-Meier

Le trastuzumab a été étudié comme monothérapie dans un essai clinique multicentrique ouvert à un seul volet chez des patientes ayant un CSM avec surexpression de HER2 ayant récidivé à la suite d'un ou deux protocoles de chimiothérapie pour métastases. Parmi les 222 sujets inscrits, 68 % avaient reçu précédemment une chimiothérapie d'adjuvant, 32 % avaient été soumis à un protocole de chimiothérapie et 68 % avaient été soumis à deux protocoles de chimiothérapie pour métastases, et 26 % avaient reçu un traitement myéloablatif avec sauvetage hématopoïétique. Une dose d'attaque de 4 mg/kg i.v. de trastuzumab a été administrée, suivie de doses hebdomadaires de 2 mg/kg. Le taux de réponse globale (réponse complète + réponse partielle), déterminé par un comité d'évaluation indépendant, a été de 15 % (8 patientes ayant une réponse complète et 26 patientes ayant une réponse partielle). La survie médiane a été de 13 mois. Une réponse complète a été observée uniquement chez les patientes dont le cancer était confiné à la peau et aux ganglions lymphatiques. Le degré de surexpression de HER2 était un facteur prédictif de l'effet du traitement.

Pour plus de renseignements sur les études cliniques portant sur trastuzumab en association avec pertuzumab et le docétaxel, veuillez consulter la monographie de pertuzumab.

Cancer gastrique métastatique (CGM)

ToGA (BO18255)

L'étude ToGA (BO18255) était une étude de phase III, internationale, ouverte, randomisée, et multicentrique évaluant le trastuzumab en association avec une fluoropyrimidine (FP) et le cisplatine par rapport à la chimiothérapie seule chez des patients atteints d'adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction oeso-gastrique HER2-positif, inopérable et localement avancé ou récurrent ou métastatique. Selon les critères d'inclusion, les patients devaient être HER2-positifs, tel que défini par une surexpression de la protéine HER2 (IHC) ou une amplification du gène HER2 (FISH), les analyses étant effectuées par un laboratoire central.

Lors de la conduite de l'étude ToGA (BO18255), l'association du 5-FU ou de capécitabine et du cisplatine était considérée comme la norme de soins au Canada.

Tableau 39 Résumé des données démographiques

	Fluoropyrimidine/cisplatine (FP) N = 290	Trastuzumab/FP/ Cisplatine (H + FP) N = 294
Sexe		
Homme	218 (75 %)	226 (77 %)
Femmes	72 (25 %)	68 (23 %)
Race		
Noire	2 (<1 %)	1 (<1 %)
Blanche	105 (36 %)	115 (39 %)
Orientale	158 (54 %)	151 (51 %)
Autre	25 (9 %)	27 (9 %)
Age (ans)		
Moyen	58,5	59,4
É.-T.	11,22	10,75
Médian	59,0	61,0
Min.-Max.	21-82	23-83
Poids (kg)		
Moyen	63,17	62,08
É.-T.	13 034	12 594
Médian	60,30	61,45
Min.-Max.	28,0-105,0	35,0-110,0

	Fluoropyrimidine/cisplatine (FP) N = 290	Trastuzumab/FP/ Cisplatine (H + FP) N = 294
Taille (cm)		
Moyen	166,4	166,3
E.-T.	8,85	8,26
Médian	167,0	166,0
Min.-Max.	128-190	146-198

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ToGA (BO18255) sont résumés aux tableaux 39 à 41. Les patients recrutés pour l'étude étaient atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œso-gastrique HER2-positif inopérable au stade localement avancé ou récurrent ou métastatique n'ayant jamais été traités auparavant et non-candidats au traitement curatif. Le principal critère d'évaluation était la survie globale, définie comme le délai entre la date de la randomisation et le décès toutes causes confondues. Au moment de l'analyse, un total de 349 patients randomisés étaient décédés : 182 patients (62,8 %) dans le groupe témoin et 167 (56,8 %) dans le groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des événements liés au cancer sous-jacent.

L'ajout de trastuzumab au schéma capécitabine/5 -FU et cisplatine a donné lieu à une amélioration pertinente sur le plan clinique et statistiquement significatif du principal critère d'évaluation, à savoir la survie globale ($p = 0,0046$; test Mantel-Haenszel). La durée de survie médiane était de 11,1 mois avec le schéma capécitabine/5 -FU et cisplatine et de 13,8 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine/5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 26 % (risque relatif [RR] de 0,74; IC à 95 % [0,60-0,91]) chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement au groupe capécitabine/5-FU. Les résultats ont été considérés par un comité indépendant de surveillance des données comme étant le résultat définitif de l'étude.

Un an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse préliminaire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité, une mise à jour de l'analyse de la survie globale a montré que 446 patients étaient décédés : 225 patients (78 %) dans le groupe témoin et 221 (75 %) dans le groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des événements liés au cancer sous-jacent. La durée de survie médiane était de 11,7 mois avec le schéma capécitabine/5 -FU et cisplatine et de 13,1 mois avec le schéma trastuzumab + capécitabine/5-FU et cisplatine. Le risque de décès était réduit de 20 % (RR de 0,80; IC répété [0,661-0,978]) chez les patients du groupe sous trastuzumab, comparativement à ceux du groupe sous capécitabine/5-FU et cisplatine (voir le Tableau 40 et la Figure 9).

Tableau 40 Résumé des résultats de la survie globale dans l'étude BO18255 (série complète d'analyses)

Analyse	Survie globale, nombre médian de mois		RR i.c.***	valeur p
	FP N = 290	(H + FP) N = 294		
2 ^e analyse préliminaire de l'efficacité et de l'innocuité*	11,1	13,8	0,74 (0,573, 0,950)	0,004 6
Mise à jour de l'analyse de la SG**	11,7	13,1	0,80 (0,661, 0,978)	0,021 5

FP : Fluoropyrimidine/cisplatine

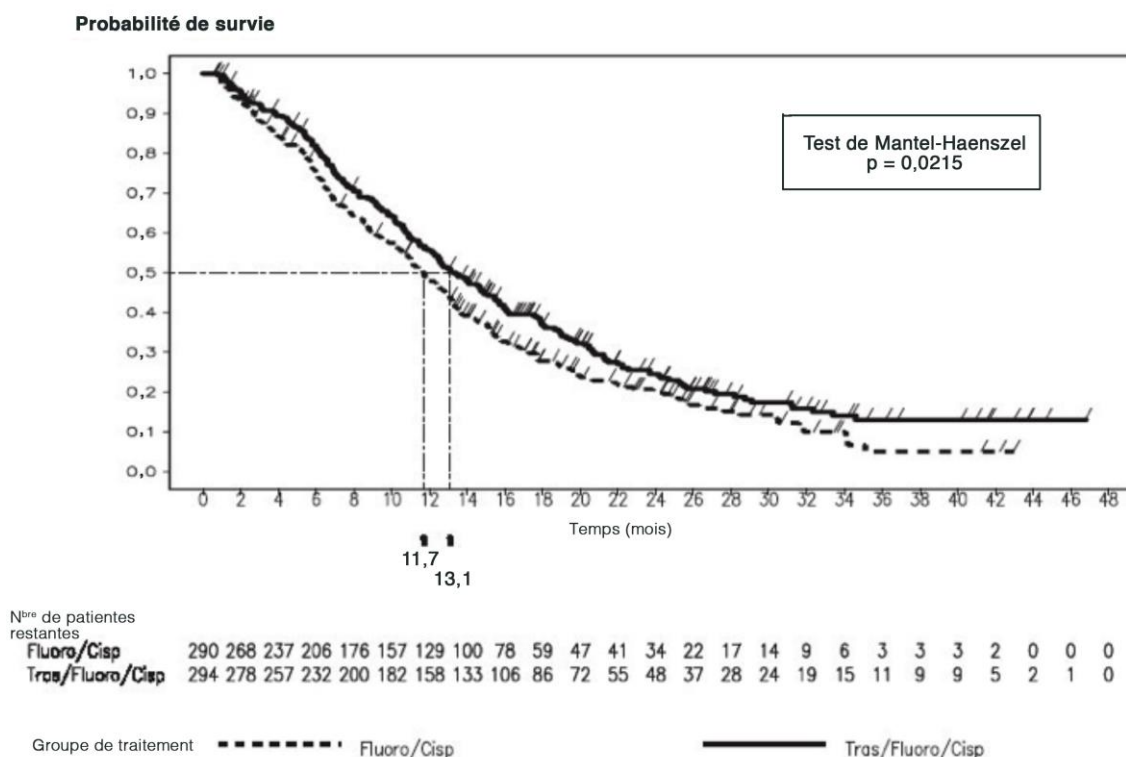
H + FP : trastuzumab + fluoropyrimidine/cisplatine

*Les résultats de la SG présentés à la première ligne du tableau 40 sont les résultats de la deuxième analyse préliminaire des données de l'efficacité (date limite de collecte des données clinique le 7 janvier 2009). Les résultats de la SG examinés par le comité indépendant de surveillance des données (CISD) pour la deuxième analyse préliminaire basée sur 348 décès avaient dépassé la limite statistique définie au préalable de 0,018 8 ($p = 0,004 8$) et étaient le résultat définitif de l'étude ToGA (BO18255).

**Les résultats de la SG présentés à la deuxième ligne du tableau 40 sont les résultats de la mise à jour de l'analyse de la SG après la date limite de collecte des données pour la deuxième analyse préliminaire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité.

*** Afin de maintenir des intervalles de confiance à un niveau global de 95 % pour les différents examens des données de la survie, on a calculé des intervalles de confiance répétés (ICR) pour les risques relatifs de la SG.

Figure 9 Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale



*Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG sont les résultats de la mise à jour de l'analyse de la SG un an après la date de limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse préliminaire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité.

Dans l'étude BO18255, les analyses par sous-groupes a posteriori indiquent qu'un effet positif du traitement était limité aux tumeurs ayant des taux plus élevés de protéine HER2 (IHC 2+/FISH+ et IHC 3+). Au moment de la deuxième analyse préliminaire des données de l'efficacité et de

l'innocuité, la survie globale médiane pour le groupe des patients ayant une forte expression de la protéine HER2 était de 11,8 mois vs 16 mois (RR : Tableau 41).

Tableau 41 Résultats de la survie globale en fonction du statut HER2 – IHC 0, IHC 1+ vs IHC 3+, IHC 2+/FISH+ (série complète d'analyses)

Sous-groupe		FP			H+FP			HR	IC à 95 % Pour HR
		Patients par groupe	N Manifestations	Délai médian	Patients par groupe	N Manifestations	Délai médian		
Tous		290	182	11,1	294	167	13,8	0,74	[0,60; 0,91]
HER2 Résultats	FISH+/IHC 0 ou 1+	70	45	8,7	61	43	10,0	1,07	[0,70; 1,62]
	FISH- ou + ou aucun résultat/IHC 2+ ou 3+	218	136	11,8	228	120	16,0	0,65	[0,51; 0,83]

Un total de 233 patients [40 %] avaient reçu des traitements antérieurs contre le cancer gastrique, notamment une chimiothérapie d'adjuvant, une radiothérapie ou une chirurgie : 130 patients [44 %] du groupe FP + H et 103 patients [36 %] du groupe FP. Au total, 351 patients [60 %] n'avaient pas reçu de traitement antérieur contre le cancer gastrique. 164 patients [56 %] du groupe FP H et 187 patients [64 %] du groupe FP (voir le Tableau 42).

Tableau 42 Analyse de la survie globale en fonction du traitement antérieur du cancer gastrique : série complète d'analyses

	FP			H+FP			Risque relatif ^a (IC à 95 %)
	Patients par groupe	Manifestations	OS médian (mo)	Patients par groupe	Manifestations	OS médian (mo)	
Tous	290	182	11,1	294	167	13,8	0,74 (0,60, 0,91)
Traitement antérieur du cancer gastrique							
Non	187	123	10,2	164	101	12,6	0,67 (0,51, 0,88)
Oui	103	59	13,5	130	66	14,6	0,88 (0,62, 1,25)

^a Par rapport au schéma fluoropyrimidine/cisplatine; en fonction de l'analyse non stratifiée.

Les résultats relatifs au principal critère d'évaluation de l'étude ToGA (BO18255), la survie globale, étaient confirmés par les améliorations des paramètres secondaires de l'efficacité, à savoir la SSP, le délai avant la progression, le taux de réponse global et la durée de la réponse. Au moment de la deuxième analyse préliminaire des données de l'efficacité et de l'innocuité, pour le groupe FP+ H par rapport au groupe FP, la SSP médiane était de 6,7 mois vs 5,5 mois; le délai médian avant la progression, de 7,1 mois vs 5,6 mois; le taux de réponse global, de 47,3 % (139/294) vs 34,5 % (100/290); et la durée médiane de la réponse, de 6,9 mois vs 4,8 mois.

18 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Les études de toxicologie relatives au trastuzumab ont porté sur la spécificité d'espèce, l'administration prolongée, la coadministration avec des agents de chimiothérapie, l'optimisation du processus de fabrication et les modifications de la formulation.

Le trastuzumab est spécifique à l'endroit du récepteur p185^{HER2} humain et ne se fixe pas au récepteur murin correspondant (p185^{neu}). Le profil de liaison aux tissus du singe *in vitro* a démontré que le singe est un modèle qui convient à des études de toxicité exhaustives.

Études sur la toxicité aiguë : Dans les études sur la toxicité aiguë, le trastuzumab a été bien toléré et n'a produit aucun signe de toxicité générale à toutes les doses étudiées, même à la plus forte dose qu'il était possible d'administrer à partir d'une formulation de 5 mg/mL. L'administration intraveineuse de trastuzumab, à raison d'une dose unique de 94 mg/kg (souris) ou de 47-50 mg/kg (singe), n'a entraîné aucun effet toxique important, quel que soit le paramètre évalué.

Les études de pontage effectuées chez le singe en vue d'évaluer l'innocuité et la pharmacocinétique du trastuzumab obtenu par optimisation du processus de fabrication, incluant un changement de lignée cellulaire (passage de H2 à H13), n'ont révélé aucun signe de toxicité aiguë ni de modification du profil pharmacocinétique chez le singe. Le trastuzumab provenant d'une optimisation subséquente du processus de fabrication et d'un changement de formulation (lyophilisation) avait un profil pharmacocinétique semblable chez le singe et n'a pas eu d'effet sur les paramètres d'innocuité.

Les résultats des études sur la toxicité aiguë portant sur le trastuzumab sont résumés au Tableau 43.

Études sur la toxicité de doses multiples : Dans les études sur la toxicité de doses multiples, le trastuzumab a été bien toléré et n'a produit aucun signe de toxicité générale à toutes les doses étudiées, même à la plus forte dose qu'il était possible d'administrer, soit 25 mg/kg. L'administration intraveineuse de trastuzumab, à raison de doses multiples pouvant atteindre 25 mg/kg une fois par semaine durant 26 semaines ou deux fois par semaine pendant 12 semaines (singe), n'a entraîné aucun effet toxique important, quel que soit le paramètre évalué.

Certains changements isolés dans le tracé de l'ECG, qui ne suivaient aucune tendance apparente, ont été observés après l'administration intraveineuse à des singes de doses multiples pouvant atteindre 25 mg/kg pendant 26 semaines. Voici un résumé des observations électrocardiographiques qui étaient statistiquement significatives dans cette étude, par rapport aux témoins. Chez les guenons, aux semaines 5 et 21, l'intervalle Q-T était de 0,22 seconde (véhicule : 0,18 seconde) pour la dose de 5 mg/kg. Il était de 0,23 seconde (véhicule : 0,18 seconde). Chez les singes mâles, aux semaines 9 et 17, l'intervalle Q-T était de 0,16 seconde (véhicule : 0,21 seconde) pour la dose de 1 mg/kg. 0,04 seconde (véhicule : 0,03 seconde). À la semaine 17, la fréquence cardiaque était respectivement de 145 et 160 battements/minute (véhicule : 183 battements/minute) pour les doses de 5 et 25 mg/kg. On n'a noté aucune différence statistiquement significative dans les valeurs électrocardiographiques chez les guenons aux semaines 9, 13, 17 et 26, ni chez les singes mâles aux semaines 5, 13, 21 et 26. Chez les singes mâles recevant 25 mg/kg, aux semaines 30 et 34 (période de récupération) a fréquence cardiaque était respectivement de 190 battements/minute (véhicule : 160 battements/minute) et de 180 battements/minute (véhicule : 200 battements/minute); tandis que

l'intervalle Q-T était respectivement de 0,19 seconde (véhicule : 0,22 seconde) et 0,23 seconde (véhicule 0,19 seconde). Chez les guenons, aux semaines 30 et 34, la fréquence cardiaque était respectivement de 190 battements/minute (véhicule : 210 battements/minute) et de 180 battements/minute); tandis que l'intervalle Q-T était respectivement de 0,22 seconde (véhicule : 0,17 seconde) et 0,26 seconde (véhicule 0,21 seconde) pour la dose de 25 mg/kg.

Bien que l'administration de trastuzumab ait été associée à une légère réduction de la fréquence cardiaque chez certains singes mâles recevant 5 ou 25 mg/kg, ces résultats ne sont pas considérés comme significatifs du point de vue toxicologique, puisque ces singes ne présentaient pas de bradycardie. Aucune signification toxicologique n'a été attribuée aux anomalies des complexes ventriculaires signalées chez les singes traités par le trastuzumab puisque ces anomalies n'ont pas été observées couramment chez tous les singes traités. Il peut parfois arriver que l'on observe des anomalies des complexes chez des animaux normaux.

Les résultats des études sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab sont résumés au Tableau 44.

Études spéciales : Le trastuzumab a fait l'objet d'études toxicologiques spéciales portant sur les aspects suivants : réactivité croisée au niveau des tissus humains et des tissus de singe, immunogénicité, interactions médicamenteuses, tolérance locale, pouvoir hémolytique et compatibilité avec le sang *in vitro* et effets toxiques généraux chez la souris avec le tréhalose comme ingrédient de la formulation. Les détails de ces études sont présentés au Tableau 45.

Aucun changement macroscopique ni histopathologique n'a été observé au niveau des tissus auxquels le trastuzumab s'était fixé dans les études de réactivité croisée tissulaire.

En outre, le tréhalose, ingrédient de la préparation lyophilisée, n'a entraîné aucun signe de toxicité clinique ou anatomique quand il a été administré à des souris à des doses intraveineuses atteignant 1 g/kg par jour. Des études sur les interactions médicamenteuses, où des doses uniques de 1,5 mg/kg de trastuzumab (doses plus faibles que la dose recommandée) ont été administrées par voie intraveineuse en même temps que des doses uniques de doxorubicine, de cyclophosphamide, de paclitaxel ou avec l'association doxorubicine-cyclophosphamide, n'ont révélé aucune modification significative du profil pharmacocinétique du trastuzumab et des agents de chimiothérapie évoquant des problèmes d'innocuité et d'efficacité. Dans les études sur la tolérance locale chez le lapin, on n'a pas observé de signes macroscopiques ni de signes histopathologiques de pouvoir irritant après l'administration intraveineuse de trastuzumab sous forme liquide ou lyophilisée à une concentration de 5 mg/mL. Les deux préparations (préparation liquide et préparation lyophilisée) sont compatibles avec le sang entier, le sérum et le plasma d'humains et de singes.

Tableau 43 Sommaire des études spéciales non cliniques sur la toxicité aiguë du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe /groupe	Voie d'admin	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
							Rapport pondéral	ASC _L /ASC _H	
91-629-1450	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Souris/Crl : CD-1® (ICR) BR/VAF/PlusTM	5/M 5/F	i.v.	0	M3-	---	---	Au moins 2 semaines
					9,4	RD175	4,7x	2,8x	
					47		S.O.	S.O.	
					94		47x	19x	
Note : Le trastuzumab a été bien toléré et la concentration sans effet observable après une seule injection bolus i. v. a été de 94,0 mg/kg chez la souris.									
91-640-1450	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/Rhésus	2/M 2/F	i.v.	0	M3-	---	---	Au moins 2 semaines
					4,7	RD175	2,4x	1x	
					23,5		S.O.	S.O.	
					47		24x	12x	
Note : Le trastuzumab a été bien toléré et la concentration sans effet observable après une seule injection bolus i. v. a été de 47,0 mg/kg chez le singe rhésus.									
94-173-1450 ^a	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/Rhésus	2/M 2/F	i.v.	0	M3-	---	---	Au moins 2 semaines
					5	RD319	2,5x	S.O.	
					50		2,5x	S.O.	
					50		2,5x	S.O.	
						A9806AX			
Note : Une dose intraveineuse unique du trastuzumab (H13) ou du trastuzumab (H2) jusqu'à concurrence de 50 mg/kg a été bien tolérée et n'a provoqué aucune réaction indésirable chez les singes rhésus.									
94-436-1450 ^b	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/Rhésus	4F	i.v.	1,5	M3-	0,8x	S.O.	30 jours
					1,5	RD319	0,8x	S.O.	
						C9802AX			
Note : L'administration intraveineuse du trastuzumab (H13-1K) ou du trastuzumab (H13-12K) à raison d'une dose unique de 1,5 mg/kg a été bien tolérée et n'a entraîné aucun effet différentiel lié au matériel d'étude sur les paramètres de toxicité chez les guenons rhésus.									
95-490-1450 ^c	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/Rhésus	6/F	i.v.	1,5	M4-	0,8x	S.O.	11 semaines
					1,5	RD494	0,8x	S.O.	
						C9807AX			
Note : Cette étude croisée a été effectuée dans le but d'obtenir des échantillons de sérum des singes rhésus à la suite d'injections en bolus i.v. uniques de trastuzumab sous forme de préparation liquide unidose et sous forme de préparation lyophilisée multidose, afin de comparer leur profil pharmacocinétique. Tous les animaux ont survécu et aucun signe clinique manifeste de toxicité lié au produit à l'étude n'a été observé. En outre, aucune différence statistiquement significative ni différence notable pouvant être attribuées à la différence de formulation n'ont été observées entre les deux groupes.									

i.v. = intraveineux

^a Le but de cette étude était d'étayer le changement de formulation liquide (passage du trastuzumab H2 au trastuzumab H13).

^b Le but de cette étude était d'étayer l'usage clinique du trastuzumab (H13-12K) obtenu par un processus de fabrication optimisé (H13-12K).

^c Le but de cette étude était d'étayer l'usage clinique du trastuzumab lyophilisé.

Tableau 44 Sommaire des études spéciales non cliniques sur la toxicité de plusieurs doses de trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
91-667-1450	Doses multiples (BPL)	Singe/rhésus	4-6/M	i.v.	0	---	---	8 semaines
			4-6/F		2,35	2,4x	2x	
					11,75	12x	11x	
					23,5	24x	21x	
<p>Note : Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i. v. à des doses atteignant 23,5 mg/kg ont été bien tolérées quand elles ont été administrées deux fois par semaine pendant environ 4 semaines.</p>								
94-455-1450	Doses multiples (BPL)	Singe/ cynomolgus	4-6/M	i.v.	0	---	---	8 mois
			4-6/F		1	0,5x	0,3x	
					5	2,5x	3x	
					25	13x	14x	
<p>Note : Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i. v. à des doses atteignant 25 mg/kg sont bien tolérées et n'entraînent aucun signe de toxicité quand elles sont administrées à des singes cynomolgus une fois par semaine pendant environ 6 mois. Cependant, certains changements dans le tracé de l'ECG ont été notés à différents moments (voir les discussions dans la section TOXICOLOGIE – Études sur la toxicité de doses multiples).</p>								
97-333-1450	Doses multiples (BPL)	Singe/ cynomolgus	4-6/M	i.v.	0	---	---	5 mois
			4-6/F		1	1x	S.O.	
					5	5x	S.O.	
					25	25x	S.O.	
<p>Note : Selon l'évaluation préliminaire des résultats de cette étude, l'administration du trastuzumab n'a provoqué aucune réaction indésirable apparente chez les singes mâles et femelles jusqu'à concurrence de 25 mg/kg.</p>								

i.v. = intraveineux; S.O. = sans objet

Tableau 45 Sommaire des études spéciales non cliniques sur la toxicité du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
91-663-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissus humains	S.O.	S.O.	2,5 µg/mL 50 µg/mL	0,02x ^a 0,04x ^a	S.O S.O	S.O.
<p>Note : L'anticorps humanisé trastuzumab reconnaît un antigène qui a une distribution limitée dans les cellules épithéliales et les carcinomes. L'anticorps murin muMAB 4D5 réagit dans les tissus normaux de façon analogue au trastuzumab. L'anticorps murin muMAB 4D5 réagit dans les tissus normaux de façon analogue au trastuzumab. Les différences de coloration reflètent peut-être les méthodes utilisées pour détecter ces deux anticorps. Les profils d'immunoréactivité observés dans les tumeurs humaines sont presque identiques pour les deux anticorps.</p>								
91-686-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu de singe rhésus	S.O.	S.O.	2,5 µg/mL 0,79 µg/mL	20x ^a 6x ^a	S.O S.O	S.O
<p>Note : L'anticorps muMAB 4D5 reconnaît un antigène dans les cellules nerveuses et les cellules épithéliales de plusieurs tissus normaux. La coloration obtenue avec le trastuzumab humanisé a affiché une distribution semblable, mais n'était pas toujours constante et était moins intense. Les différences de coloration observées entre le trastuzumab et le muMAB 4D5 sont peut-être attribuables aux méthodes différentes de détection des deux anticorps. Les résultats ont indiqué que le singe rhésus exprime un antigène qui est reconnu par les anticorps p185^{HER2}.</p>								
92-458-1450 ^b	Immunogénicité Doses multiples (BPL)	Singe/ cynomolgus	3/F	i.v.	5,0 5,0 5,0 5,0	2,5x 2,5x 2,5x 2,5x	2.9x 2.5x 1.9x 1.0x	6 mois
<p>Note : L'administration hebdomadaire de 5,0 mg/mL de trastuzumab, de trastuzumab (mutant glutamine forte teneur), de trastuzumab (mutant glutamine faible teneur), de trastuzumab (mutant arginine) et de muMAB 4D5 à des singes cynomolgus a été bien tolérée. Le trastuzumab, le trastuzumab (mutant glutamine forte teneur), le trastuzumab (mutant glutamine faible teneur) et le trastuzumab (mutant arginine) se sont révélés non immunogènes selon la pharmacocinétique anticipée et l'absence de réponse anticorps, tandis que le muMAB 4D5 a été jugé immunogène chez le singe cynomolgus.</p>								
93-446-1450 ^c	Immunogénicité Étude de suivi (BPL)	Singe/ cynomolgus	3/F	i.v.	5,0 5,0	2,5x 2,5x	S.O S.O	2 semaines
<p>Note : La provocation par une dose intraveineuse de 5,0 mg/kg de trastuzumab (mutant glutamine forte teneur) ou de trastuzumab (mutant glutamine faible teneur) a été bien tolérée et n'a pas eu d'effet immunogène, d'après la formation d'anticorps chez les guenons cynomolgus.</p>								
94-241-1450	Interactions médicamenteuses Dose unique (BPL)	Singe/ cynomolgus	3/F	i.v.	1,5	0,8x	S.O.	3 semaines
<p>Note : Une injection intraveineuse unique de trastuzumab sous forme liquide (à des doses quasi équivalentes à la dose clinique administrée à l'humain, à poids égal), seule, en association avec Adriamycin[®] ou Taxol[®], ou en association avec Adriamycin[®] ou Cytosan[®], a été bien tolérée et n'a entraîné aucun signe de toxicité générale.</p>								
91-639-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra : (NZW) SPF	9/F	i.v.	0 1,9	--- 1x	--- S.O	7 jours
<p>Note : Les formulations du matériel d'étude et des excipients ne sont pas considérées comme des irritants locaux après une seule injection bolus i. v. chez le lapin.</p>								

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
95-502-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra : (NZW) SPF		i.v.	0	---	---	7 jours
				i.v.	5 mg/mL	1x	S.O.	
				s.c.	50 mg/mL	9,5x	S.O.	
				s.c.	100 mg/mL	19x	S.O.	
Note : L'administration de trastuzumab en une seule injection bolus i. v. après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % et dilution avec une solution salée jusqu'à une concentration de 5 mg/mL, ou en une seule injection sous-cutanée après reconstitution avec de l'alcool benzylique à 1,1 % jusqu'à une concentration de 100 mg/mL ou après dilution avec une solution salée pour obtenir une concentration de 50 mg/mL, est bien tolérée chez le lapin et n'entraîne aucun signe d'irritation locale attribuable au matériel d'étude.								
91-668-1450	Risque hémolytique et compatibilité Sanguine (BPL)	Sang et plasma de singe rhésus et d'humain	S.O.	S.O.	4,7 mg/mL	38x ^a	S.O.	S.O.
Note : Le trastuzumab (à une concentration de 4,7 mg/mL) et l'excipient n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et étaient compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.								
95-501-1450	Risque hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singe rhésus et d'humain	S.O.	S.O.	5 mg/mL	41x ^a	S.O.	S.O.
Note : Le trastuzumab (à une concentration de 5 mg/mL) et l'excipient (dilué à une concentration équivalant à 5 mg/mL de trastuzumab n'ont pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ou simiens et sont compatibles avec le sérum et le plasma de l'humain et du singe rhésus.								
96-014-1450	Doses multiples (BPL) avec tréhalose	Souris/Crl : CD1® (ICR) BRVAF/Plus®	10/M 10/F	i. v.	0	---	---	2 semaines
					10	35x ^d	S.O.	
					100	350x ^d	S.O.	
					1000	3500x ^d	S.O.	
Note : L'administration intraveineuse quotidienne de tréhalose pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable à des doses jusqu'à concurrence de 1000 mg/kg chez les souris mâles et femelles.								

i.v. = intraveineux; S.O. = sans objet; s.c. = sous-cutané; IP = intrapéritonéal

Adriamycine est une marque déposée de Pharmacia & Upjohn S.P.A. Taxol est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company Cytoxan est une marque déposée de Mead Johnson & Company

^a Le dosage n'a pas été effectué chez les animaux, de sorte qu'il a été impossible de calculer le rapport entre les ASC, mais ce qui est présenté est le rapport entre la concentration appliquée *in vitro* aux tissus et la concentration moyenne maximum dans la circulation humaine (123 µg/mL).

^b On a comparé le potentiel immunogène de deux préparations de trastuzumab (H2) [mutant glutamine forte teneur et mutant glutamine faible teneur] et celui de la préparation de trastuzumab contenant le mutant arginine avec le potentiel immunogène de l'anticorps murin correspondant, muMAb 4D5.

^c Cette étude visait à établir le potentiel immunogène de la présence du mutant glutamine dans le trastuzumab (H2) après provocation par une dose unique administrée aux singes (dans l'étude 92-458-1450) qui avaient reçu des injections hebdomadaires de trastuzumab avec mutant glutamine forte teneur ou mutant glutamine faible teneur pendant 6 mois.

^d Rapport entre la dose de tréhalose et la dose finale prévue de tréhalose dans la formulation du trastuzumab (~2 mg/kg).

® Marques déposées de leurs détenteurs respectifs.

Toxicité sur la reproduction : Les résultats des études sur la reproduction effectuées chez des singes cynomolgus femelles recevant des injections intraveineuses quotidiennes de trastuzumab pendant 4 jours, puis deux injections par semaine pendant le reste du traitement, n'ont mis en évidence aucune modification des cycles œstraux ni du bilan des hormones sexuelles, aucun effet embryotoxique et aucun effet tératogène liés au trastuzumab. La grossesse n'a pas semblé modifier l'exposition des mères au trastuzumab.

Lorsque le trastuzumab a été administré au cours de l'organogenèse, les concentrations sériques chez les fœtus correspondaient à 10-19 % des taux chez les mères. L'administration durant le dernier trimestre de la gestation a entraîné des concentrations sériques de trastuzumab chez les fœtus équivalant à environ 33 % des taux chez les mères. La différence entre les concentrations sériques fœtales de trastuzumab obtenues au début de la gestation et celles observées à la fin de la gestation pourrait être attribuable à l'intervalle entre l'administration du trastuzumab et le prélèvement des échantillons de sang chez les mères et les fœtus (les spécimens ont été prélevés 50 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur le début de la gestation, et 2 jours après la dernière injection de trastuzumab dans l'étude sur la fin de la gestation). Toutefois, l'augmentation du rapport entre le taux sérique fœtal et le taux sérique maternel concorde avec le fait que la vitesse du transfert placentaire des immunoglobulines augmente à mesure que la gestation progresse chez les primates, humains et non humains. Le taux de trastuzumab dans le lait des guenons en lactation était relativement faible par rapport à la concentration dans le sérum. Le trastuzumab décelé dans le lait des guenons allaitantes n'a aucunement influé sur la croissance et le développement des petits de la naissance à l'âge d'un mois, moment où l'étude a pris fin. Les études sur la reproduction portant sur le trastuzumab sont résumées au Tableau 46.

Pouvoir cancérogène : Le pouvoir cancérogène du trastuzumab n'a pas été évalué.

Pouvoir mutagène : Le trastuzumab n'a été associé à aucun signe d'effet mutagène dans le test du micronoyau chez la souris, le test de mutation bactérienne et le test d'aberrations chromosomiques utilisant des lymphocytes humains. Ces études sont abrégées au Tableau 47.

Tableau 46 Sommaire des études non cliniques sur la reproduction avec le trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
95-038-1450	Évaluation de la fertilité (BPL)	Singe/cynomolgus	6/F	i.v.	0	---	---	7 cycles menstruels
					1	1x	8,0x ^a 2,2x ^a	
					5	5x	1,6x ^a	
					25	25x		
<p>Note : L'administration intraveineuse de trastuzumab à raison de 1, 5 et 25 mg/kg durant trois cycles œstraux n'a provoqué aucun signe de toxicité, aucune modification des cycles œstraux et aucune altération du bilan des hormones sexuelles.</p>								
95-039-1450	Développement embryo-fœtal (BPL)	Singe/cynomolgus	12/F	i.v.	0	---	---	100 jours
					1	1x	7,2x ^a	
					5	5x	2,2x ^a 1,8x ^a	
					25	25x		
<p>Note : L'administration intraveineuse de trastuzumab à raison de 1, 5 et 25 mg/kg aux jours 20, 21, 22, 23, 27, 30, 34, 37, 41, 44, 47 et 50 de la gestation a été bien tolérée et n'a entraîné aucun effet toxique chez les mères, aucun effet embryotoxique et aucun effet tératogène. Toutefois, cinq mères sont mortes durant cette étude. Deux guenons en gestation, l'une recevant 1,0 mg/kg et l'autre recevant le véhicule, sont mortes sans mise bas ni avortement; elles ont donc été remplacées. Trois mères, soit deux guenons qui recevaient 1,0 mg/kg et une guenon qui recevait 25 mg/kg, sont mortes après avortement des fœtus. Ces morts ont été attribuées à la présence d'infection rétrovirale dans la colonie d'animaux et non à l'administration de trastuzumab.</p>								
95-238-1450	Transfert placentaire vers la fin de la gestation (BPL)	Singe/cynomolgus	8/F	i.v.	25	25x	1,7x	7 mois
<p>Note : L'administration de 25 mg/kg de trastuzumab sous forme de bolus i. v. vers la fin de la gestation et durant la période de lactation n'a eu aucun effet toxique chez les mères, les fœtus et les nouveau-nés.</p>								

i.v. = intraveineux

^a Le faible nombre d'échantillons prélevés aux fins de l'étude pharmacocinétique ne permet pas de calculer directement le rapport entre les ASC; les données rapportées représentent le rapport entre les concentrations minimum à l'état d'équilibre chez le singe et chez l'humain, ajustées en fonction de la dose.

Tableau 47 Sommaire des études non cliniques sur le pouvoir mutagène du trastuzumab

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	Nombre/sexes/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC _A /ASC _H	
98-024-1450	Micronoyau <i>in vivo</i> (BPL)	Souris/ICR/(CRj : CD-1, SPF)	6/M	i.v.	0 29,5 59 118	--- 15x 30x 59x	--- S.O. S.O. S.O.	24 heures
Note : Le trastuzumab s'est révélé non clastogène, d'après le test du micronoyau pour les cellules de la moelle osseuse des souris ICR mâles.								
94-382-1450	Pouvoir mutagène (BPL)	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>E. coli</i>	S.O.	S.O	0-5000 µg/mL	--- 41x ^a	--- S.O.	S.O.
Note : Le trastuzumab n'a pas induit de mutations dans 4 souches de <i>Salmonella typhimurium</i> et 2 souches d' <i>E. coli</i> quand il a été testé à des concentrations allant jusqu'à 5000 µg/mL en l'absence d'un système d'activation métabolique provenant d'un homogénat de foie de rat (S-9) et à raison de 3750 µg/mL en présence de ce système, les traitements utilisant un protocole de culture en présence du produit. Aucun des traitements auxquels a été soumis le trastuzumab, en l'absence ou en présence de S-9, n'a augmenté de façon statistiquement significative le nombre de révertants lorsque les données ont été analysées au seuil de 1 % à l'aide du test de Dunnett. Par conséquent, on considère qu'aucun signe d'activité mutagène du trastuzumab n'est ressorti de cette étude.								
97-101-1450	Cytogénicité (BPL)	Lymphocytes humains	S.O.	S.O	0-5000 µg/mL	--- 41x ^a	--- S.O.	S.O.
Note : On a estimé que le trastuzumab n'induit pas d'aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes humains prélevés du sang entier quand ils sont exposés au trastuzumab à des doses de 5000 µg/mL inclusivement, avec ou sans activation métabolique. Ces résultats ont été vérifiés dans des études de confirmation réalisées indépendamment.								

i.v.=intraveineux; S.O. = sans objet

^a On n'a pas soumis les animaux à des dosages, de sorte qu'il a été impossible de calculer les rapports entre les ASC; les données rapportées représentent le rapport entre la concentration mesurée *in vitro* et la concentration moyenne maximum dans la circulation humaine (123 µg/mL).

19 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE

Monographie de HERCEPTIN® (perfusion intraveineuse, 440 mg/fiole), Numéro de contrôle de la présentation : 235646, Hoffmann-La Roche Ltée, (7 mai 2020)

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT
UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrHERZUMA®
(Trastuzumab pour injection)
Cancer du sein**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre HERZUMA®, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre médecin, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur HERZUMA®.

HERZUMA® est un médicament biosimilaire biologique du médicament biologique de référence HERCEPTIN®. Un biosimilaire est autorisé en raison de sa similarité à un médicament biologique de référence déjà commercialisé.

Mises en garde et précautions importantes

Erreur de médicament

Il existe un risque d'erreur de médicament pour HERZUMA® (trastuzumab) et KADCYLA® (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que vous recevez la dose recommandée de HERZUMA® (trastuzumab) et NON PAS la dose de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

Cardiotoxicité

L'administration de HERZUMA® (trastuzumab) peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance cardiaque peut apparaître plus tard, après la fin du traitement par HERZUMA®. Dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patientes traitées par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez celles qui n'avaient reçu que la chimiothérapie, le risque étant en outre plus élevé lorsque le trastuzumab était administré avec un taxane après une anthracycline et du cyclophosphamide. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein s'étant propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez celles qui avaient reçu le trastuzumab en même temps que des anthracyclines et du cyclophosphamide.

Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant le traitement par HERZUMA®.

Réactions liées à la perfusion; toxicité pulmonaire

Certains patients ont présenté de sérieuses réactions liées à la perfusion ainsi que des problèmes pulmonaires graves. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été

signalés. Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites pendant la perfusion du trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion de HERZUMA® doit être interrompue temporairement si vous êtes essoufflé ou si votre tension artérielle est très basse. Votre médecin vous surveillera jusqu'à ce que ces symptômes aient disparu. En cas de réaction allergique grave, d'œdème, de problèmes pulmonaires, d'inflammation des poumons ou d'essoufflement grave, votre médecin pourrait devoir mettre définitivement fin à votre traitement par HERZUMA®.

Toxicité embryo-fœtale

HERZUMA® peut être nocif pour le fœtus (bébé à naître) et, dans certains cas, il peut provoquer sa mort s'il est pris par une femme enceinte. Par conséquent, les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par HERZUMA® et pendant un minimum de 7 mois après la fin du traitement. Les femmes qui allaitent doivent soit arrêter d'allaiter, soit cesser de prendre HERZUMA®.

À quoi sert HERZUMA®?

- HERZUMA® est un médicament contre le cancer, qui doit être prescrit par un médecin.
- HERZUMA® est utilisé pour ralentir la croissance de cellules spécifiques du cancer du sein qui produisent des quantités importantes de protéine HER2. Il n'est utilisé que chez les patientes dont les tumeurs croissent plus rapidement que d'habitude en raison d'un problème génétique dans les cellules, ce qui se produit dans environ 25 à 30 % des cas de cancer du sein.
- Si votre médecin vous a prescrit pertuzumab et le docétaxel, un agent de chimiothérapie, en association avec HERZUMA®, vous devrez aussi lire les feuillets de renseignements sur ces médicaments.
- HERZUMA® est aussi approuvé pour le traitement du cancer gastrique (les renseignements pour le consommateur sur l'utilisation de HERZUMA® dans le traitement du cancer gastrique sont fournis sur un feuillet distinct).

Comment agit HERZUMA®?

Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand de telles cellules apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.

On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler des tumeurs et limiter la croissance du cancer.

HERZUMA® appartient à une famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. C'est un anticorps qui cible le gène HER2 et arrête son activité. Il s'attache au récepteur HER2 sur la cellule cancéreuse. Une fois fixé à une cellule cancéreuse, il arrête la croissance de cette cellule et pourrait la détruire.

Qui a intérêt à prendre HERZUMA®?

Les patientes dont les cellules tumorales du cancer du sein produisent de grandes quantités de la protéine HER2 peuvent prendre HERZUMA®.

HERZUMA[®] est utilisé après une chirurgie et une chimiothérapie OU après une chirurgie et une chimiothérapie comprenant un taxane chez certaines patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, ainsi que chez les patientes dont le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps. [1] [SEP]

Quels sont les ingrédients dans HERZUMA[®]?

Ingrédient médical : trastuzumab. Chaque fiole de HERZUMA[®] contient 440 mg/fiole ou 150 mg/fiole de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : α , α -tréhalose dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20

L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec HERZUMA[®] 440 mg/fiole contient de l'alcool benzylique.

HERZUMA[®] se présente sous la forme posologique suivante :

HERZUMA[®] est une poudre stérile qui est reconstituée et administrée par voie intraveineuse (i. v.).

N'utilisez pas HERZUMA[®] si :

Ne prenez pas HERZUMA[®] si vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir « Ingrédients non médicinaux »).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre des HERZUMA[®]. Parlez de tout problème de santé ou des problèmes que vous pouvez avoir, y compris :

- Si vous avez déjà mal réagi à HERZUMA[®] à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs.
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants.
- Si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non.
- Si vous êtes atteinte d'une autre maladie, comme un problème cardiaque, une maladie cardiaque, un problème respiratoire ou une maladie pulmonaire; le risque de problèmes cardiaques pourrait être plus grand chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps; le risque de maladie pulmonaire peut augmenter si vous avez pris des médicaments chimiothérapeutiques qui sont toxiques pour les poumons.
- Si vous avez déjà reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie (surtout s'il s'agissait d'une anthracycline comme la doxorubicine ou l'épirubicine, ou un médicament apparenté comme le mitoxantrone).
- Si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou allaitez un enfant. Veuillez noter qu'une réduction de la quantité de liquide amniotique qui entoure le fœtus en développement dans le sac amniotique a été observée chez les femmes enceintes qui prenaient du trastuzumab.
- Si vous avez de la difficulté à respirer au repos.

Ces renseignements aideront votre médecin et vous à décider si vous devriez prendre HERZUMA[®] et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement.

Autres avertissements que vous devriez connaître :

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Trastuzumab a une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements et une somnolence peuvent se produire pendant le traitement par HERZUMA®. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (comme une démangeaison, une respiration sifflante, des étourdissements ou des battements de coeur rapides), vous ne devriez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou non, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Interactions potentielles de HERZUMA® :

HERZUMA® n'a pas fait l'objet d'études formelles sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Aucune interaction importante avec d'autres médicaments n'a été observée durant les essais cliniques sur HERZUMA®.

Comment prendre HERZUMA® :

Votre médecin vous a prescrit HERZUMA® après avoir soigneusement étudié votre cas. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament.

Si vous êtes sensible à l'alcool benzylique, HERZUMA® devra être dilué dans le l'eau stérile pour injection.

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que vous recevez la dose recommandée de HERZUMA® (trastuzumab) et NON PAS la dose de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

Posologie habituelle :

La dose habituelle de HERZUMA® dépend du poids corporel. Votre médecin calculera votre dose.

La durée du traitement par HERZUMA® dépend de la réponse au traitement. Votre médecin vérifiera régulièrement votre réponse pour décider combien de doses vous recevrez.

Une infirmière autorisée vous administrera HERZUMA® dans un hôpital ou une clinique de soins ambulatoires, à des intervalles réguliers déterminés par votre médecin. HERZUMA® n'est pas pris par la bouche; il doit être administré dans une veine de la main ou du bras au moyen d'un tube de plastique mince. HERZUMA® n'est pas pris par la bouche; il doit être administré dans une veine de la main ou du bras au moyen d'un tube de plastique mince. Ce type d'administration s'appelle une perfusion intraveineuse.

Votre première perfusion de HERZUMA® prendra à peu près 90 minutes. Si vous la tolérez bien, les perfusions suivantes pourront être administrées plus rapidement, habituellement en 30 minutes.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de HERZUMA[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Pour plus de renseignements sur le risque de surdosage de KADCYLA[®] en raison d'une erreur de médicament, veuillez consulter la monographie de KADCYLA[®].

Dose manquée :

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion de HERZUMA[®].

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de HERZUMA[®]?

En prenant HERZUMA[®], vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Si des effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent beaucoup, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien, et signalez sans tarder à votre médecin l'apparition ou la persistance de symptômes. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourra peut-être atténuer vos symptômes.

Certains effets indésirables apparaissent durant la première perfusion ou peu après. Ces effets sont habituellement de courte durée, mais ils peuvent nécessiter un traitement. Il est possible que la perfusion soit interrompue et reprise, ou qu'elle soit administrée pendant une période de temps plus longue.

Ces effets indésirables liés à la perfusion peuvent comprendre les effets suivants :

- démangeaisons;
- respiration sifflante;
- étourdissements; et
- battements de cœur rapides.

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante de HERZUMA[®] pourrait prévenir ces effets indésirables.

Pendant les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre et des frissons, la nausée, les vomissements, la diarrhée, des douleurs et des maux de tête. Ces symptômes peuvent être traités facilement. La prise de certains médicaments avant la perfusion de HERZUMA[®] peut prévenir certains effets indésirables.

Voici des effets indésirables moins fréquents :

- L'essoufflement et la rétention d'eau, qui sont des symptômes de problèmes cardiaques. Ils sont causés par un effet sur le muscle cardiaque, qui réduit la force de pompage du cœur. Cet effet indésirable se produit plus souvent chez les femmes qui ont déjà reçu une anthracycline (comme la doxorubicine ou l'épirubicine). L'insuffisance cardiaque causée par le traitement par HERZUMA[®] peut varier en intensité et exiger un traitement par un médicament pour le cœur. Le traitement par HERZUMA[®] pourrait aussi devoir être arrêté.
- L'essoufflement, la fatigue ou des battements cardiaques rapides, qui sont des

symptômes d'anémie. Cet effet est causé par une baisse temporaire du nombre de globules rouges.

- Une baisse temporaire du nombre de globules blancs peut augmenter votre risque d'infection et de diarrhée.

On observe souvent une difficulté à respirer, de la fatigue et une perte de poids en cas de maladie pulmonaire.

Appelez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- essoufflement;
- augmentation de la toux;
- enflure des jambes à cause d'une rétention d'eau;
- diarrhée – plus de quatre selles par jour ou une diarrhée quelconque la nuit;
- symptômes d'une infection, entre autres :
 - fièvre – une température de 38 °C ou plus;
 - mal de gorge;
 - toux;
 - rougeur ou enflure quelconques;
 - douleur quand vous urinez.
- symptômes d'une réaction allergique, entre autres :
 - resserrement de la gorge;
 - enflure des lèvres et de la langue;
 - urticaire;
 - éruptions cutanées;
 - étourdissements;
 - battements cardiaques rapides.

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENTS (≥ 10 %)			
Diarrhée Diarrhée (plus de quatre selles par jour ou diarrhée quelconque la nuit)		✓	
PEU FRÉQUENTS (≥ 1 et ≤ 10 %)			
Problèmes cardiaques : Les symptômes possibles : essoufflement, rétention d'eau (enflure des jambes)		✓	
Anémie (baisse du nombre de globules rouges dans le sang) : Symptômes possibles : essoufflement, battements cardiaques rapides, étourdissements, sensation de tête légère		✓	
Une baisse du nombre de globules blancs peut augmenter le risque d'infection. Symptômes possibles d'une infection : fièvre (température de plus de 38 °C ou 101 °F), frissons, mal de gorge,		✓	

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
toux, rougeur ou enflure quelconques, douleur quand vous urinez			
Problèmes pulmonaires : Symptômes possibles : essoufflement, respiration sifflante ou toux		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par HERZUMA[®], veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire inquiétant qui n'est pas répertorié ici ou devient assez important pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- Visitez le site Web [Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- Téléphonez sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

La pharmacie de l'hôpital conservera les fioles de HERZUMA[®] au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. HERZUMA[®] peut demeurer à la température ambiante pendant la perfusion.

HERZUMA[®] peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 28 jours s'il est reconstitué dans de l'eau bactériostatique pour injection.

HERZUMA[®] doit être utilisé immédiatement s'il est reconstitué dans de l'eau stérile pour injection.

Les solutions pour perfusion (reconstituées puis diluées) de HERZUMA[®] peuvent être conservées dans des poches pour perfusion IV pendant 24 heures, à une température ne dépassant pas 30 °C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur HERZUMA[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé

- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant Teva Canada Innovation (<http://www.tevacanadainnovation.ca>) ou en composant le 1-833-662-5644.

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion Healthcare Co., Ltée.

Dernière mise à jour : 16 avril 2021

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT
UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrHERZUMA®
(Trastuzumab pour injection)
Cancer gastrique**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre HERZUMA®, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre médecin, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur HERZUMA®.

HERZUMA® est un médicament biosimilaire biologique du médicament biologique de référence HERCEPTIN®. Un biosimilaire est autorisé en raison de sa similarité à un médicament biologique de référence déjà commercialisé.

Mises en garde et précautions importantes

Erreur de médicament

Il existe un risque d'erreur de médicament pour HERZUMA® (trastuzumab) et KADCYLA® (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que vous recevez la dose recommandée de HERZUMA® (trastuzumab) et NON PAS la dose de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

Cardiotoxicité

L'administration de HERZUMA® (trastuzumab) peut entraîner une dysfonction ventriculaire et une insuffisance cardiaque congestive. L'insuffisance cardiaque peut apparaître plus tard, après la fin du traitement par HERZUMA®. Dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patientes traitées par le trastuzumab et une chimiothérapie que chez celles qui n'avaient reçu que la chimiothérapie, le risque étant en outre plus élevé lorsque le trastuzumab était administré avec un taxane après une anthracycline et du cyclophosphamide. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein s'étant propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps, l'incidence et la gravité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez celles qui avaient reçu le trastuzumab en même temps que des anthracyclines et du cyclophosphamide.

Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant le traitement par HERZUMA®.

Réactions liées à la perfusion; toxicité pulmonaire

Certains patients ont présenté de sérieuses réactions liées à la perfusion ainsi que des problèmes pulmonaires graves. Des cas de réactions mortelles à la perfusion ont été

signalés. Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites pendant la perfusion du trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion de HERZUMA® doit être interrompue temporairement si vous êtes essoufflé ou si votre tension artérielle est très basse. Votre médecin vous surveillera jusqu'à ce que ces symptômes aient disparu. En cas de réaction allergique grave, d'œdème, de problèmes pulmonaires, d'inflammation des poumons ou d'essoufflement grave, votre médecin pourrait devoir mettre définitivement fin à votre traitement par HERZUMA®.

Toxicité embryo-fœtale

HERZUMA® peut être nocif pour le fœtus (bébé à naître) et, dans certains cas, il peut provoquer sa mort s'il est pris par une femme enceinte. Par conséquent, les femmes susceptibles de devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par HERZUMA® et pendant un minimum de 7 mois après la fin du traitement. Les femmes qui allaitent doivent soit arrêter d'allaiter, soit cesser de prendre HERZUMA®.

À quoi sert HERZUMA®?

- HERZUMA® est un médicament contre le cancer, qui doit être prescrit par un médecin.
- Dans le traitement de certains patients dont le cancer gastrique s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps, HERZUMA® est utilisé pour ralentir la croissance de cellules spécifiques du cancer gastrique qui produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- HERZUMA® est utilisé en association avec une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile intraveineux et en association avec le cisplatine) pour le traitement du cancer gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps. [L]
[SEP]
- HERZUMA® est aussi approuvé pour le traitement du cancer du sein (les renseignements pour le consommateur sur l'utilisation de HERZUMA® dans le traitement du cancer du sein sont fournis sur un feuillet distinct).

Comment agit HERZUMA®?

Notre corps a un système de défense naturel contre les cellules cancéreuses. Quand de telles cellules apparaissent, notre corps réagit en produisant des protéines spéciales appelées anticorps. Ces anticorps se fixent sur d'autres protéines situées à la surface des cellules tumorales en croissance. Des chercheurs ont étudié ce phénomène pour apprendre à créer des anticorps utiles pour le traitement du cancer.

On produit maintenant des anticorps qui peuvent cibler des tumeurs et limiter la croissance du cancer.

HERZUMA® appartient à une famille de médicaments appelés anticorps monoclonaux. C'est un anticorps qui cible le gène HER2 et arrête son activité. Il s'attache au récepteur HER2 sur la cellule cancéreuse. Une fois fixé à une cellule cancéreuse, il arrête la croissance de cette cellule et pourrait la détruire.

Qui a intérêt à prendre HERZUMA®?

Les patients dont les cellules tumorales gastriques produisent de grandes quantités de protéine HER2 peuvent prendre HERZUMA®. [L]
[SEP]

HERZUMA® est utilisé en association avec une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile intraveineux et en association avec le cisplatine) pour le traitement du cancer gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps chez les patients qui n'ont pas encore reçu de traitement anticancéreux contre leur maladie.

Quels sont les ingrédients dans HERZUMA®?

Ingrédient médical : trastuzumab. Chaque fiole de HERZUMA® contient 440 mg/fiole ou 150 mg/fiole de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : α, α -tréhalose dihydraté, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20

L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec HERZUMA® 440 mg/fiole contient de l'alcool benzylique.

HERZUMA® se présente sous la forme posologique suivante :

HERZUMA® est une poudre stérile qui est reconstituée et administrée par voie intraveineuse (i. v.).

N'utilisez pas HERZUMA® si :

Ne prenez pas HERZUMA® si vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir « Ingrédients non médicinaux »).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation correcte, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre des HERZUMA®. Parlez de tout problème de santé ou des problèmes que vous pouvez avoir, y compris :

- Si vous avez déjà mal réagi à HERZUMA®, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs.
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants.
- Si vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non.
- Si vous êtes atteinte d'une autre maladie, comme un problème cardiaque, une maladie cardiaque, un problème respiratoire ou une maladie pulmonaire; le risque de problèmes cardiaques pourrait être plus grand chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou d'un cancer du sein qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps; le risque de maladie pulmonaire peut augmenter si vous avez pris des médicaments chimiothérapeutiques qui sont toxiques pour les poumons.
- Si vous avez déjà reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie (surtout s'il s'agissait d'une anthracycline comme la doxorubicine ou l'épirubicine, ou un médicament apparenté comme le mitoxantrone).
- Si vous êtes enceinte, planifiez une grossesse ou allaitez un enfant. Veuillez noter qu'une réduction de la quantité de liquide amniotique qui entoure le fœtus en développement dans le sac amniotique a été observée chez les femmes enceintes qui prenaient du trastuzumab.
- Si vous avez de la difficulté à respirer au repos.

Ces renseignements aideront votre médecin et vous à décider si vous devriez prendre HERZUMA® et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement.

Autres avertissements que vous devriez connaître :

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Trastuzumab a une légère influence sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Des étourdissements et une somnolence peuvent se produire pendant le traitement par HERZUMA®. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (comme une démangeaison, une respiration sifflante, des étourdissements ou des battements de coeur rapides), vous ne devriez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou non, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Interactions potentielles de HERZUMA® :

HERZUMA® n'a pas fait l'objet d'études formelles sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Aucune interaction importante avec d'autres médicaments n'a été observée durant les essais cliniques sur HERZUMA®.

Comment prendre HERZUMA® :

Votre médecin vous a prescrit HERZUMA® après avoir soigneusement étudié votre cas. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament.

Si vous êtes sensible à l'alcool benzylique, HERZUMA® devra être dilué dans le l'eau stérile pour injection.

Vérifiez auprès du fournisseur de soins de santé que vous recevez la dose recommandée de HERZUMA® (trastuzumab) et NON PAS la dose de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

Posologie habituelle :

La dose habituelle de HERZUMA® dépend du poids corporel. Votre médecin calculera votre dose.

La durée du traitement par HERZUMA® dépend de la réponse au traitement. Votre médecin vérifiera régulièrement votre réponse pour décider combien de doses vous recevrez.

Une infirmière autorisée vous administrera HERZUMA® dans un hôpital ou une clinique de soins ambulatoires, à des intervalles réguliers déterminés par votre médecin. HERZUMA® n'est pas pris par la bouche; il doit être administré dans une veine de la main ou du bras au moyen d'un tube de plastique mince. HERZUMA® n'est pas pris par la bouche; il doit être administré dans une veine de la main ou du bras au moyen d'un tube de plastique mince. Ce type d'administration s'appelle une perfusion intraveineuse.

Votre première perfusion de HERZUMA® prendra à peu près 90 minutes. Si vous la tolérez bien, les perfusions suivantes pourront être administrées plus rapidement, habituellement en 30 minutes.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de HERZUMA[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Pour plus de renseignements sur le risque de surdosage de KADCYLA[®] en raison d'une erreur de médicament, veuillez consulter la monographie de KADCYLA[®].

Dose manquée :

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira quand vous recevrez votre prochaine perfusion de HERZUMA[®].

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de HERZUMA[®]?

En prenant HERZUMA[®], vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Des effets indésirables sont possibles avec tous les médicaments. Si des effets secondaires vous inquiètent ou vous dérangent beaucoup, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien, et signalez sans tarder à votre médecin l'apparition ou la persistance de symptômes. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourra peut-être atténuer vos symptômes.

Certains effets indésirables apparaissent durant la première perfusion ou peu après. Ces effets sont habituellement de courte durée, mais ils peuvent nécessiter un traitement. Il est possible que la perfusion soit interrompue et reprise, ou qu'elle soit administrée pendant une période de temps plus longue.

Ces effets indésirables liés à la perfusion peuvent comprendre les effets suivants :

- démangeaisons;
- respiration sifflante;
- étourdissements; et
- battements de cœur rapides.

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante de HERZUMA[®] pourrait prévenir ces effets indésirables.

Dans la principale étude clinique sur le cancer gastrique, les effets indésirables les plus fréquents qu'on sait associés aux agents de chimiothérapie utilisés pendant l'étude et à l'administration du trastuzumab étaient les suivants :

- Troubles de l'estomac comme la nausée, les vomissements, la diarrhée et la constipation;
- Troubles sanguins comme la neutropénie (baisse du nombre de globules blancs), l'anémie (baisse du nombre de globules rouges) et la thrombopénie (baisse du nombre de plaquettes [cellules sanguines incolores jouant un rôle important dans la coagulation sanguine]).

La prise de certains médicaments avant la perfusion de HERZUMA[®] peut prévenir certains effets indésirables.

Appelez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- essoufflement;
- augmentation de la toux;
- enflure des jambes à cause d'une rétention d'eau;
- diarrhée – plus de quatre selles par jour ou une diarrhée quelconque la nuit;
- symptômes d'une infection, entre autres :
 - fièvre – une température de 38 °C ou plus;
 - mal de gorge;
 - toux;
 - rougeur ou enflure quelconques;
 - douleur quand vous urinez.
- symptômes d'une réaction allergique, entre autres :
 - resserrement de la gorge;
 - enflure des lèvres et de la langue;
 - urticaire;
 - éruptions cutanées;
 - étourdissements;
 - battements cardiaques rapides.

Le tableau suivant présente les effets indésirables graves qui se sont manifestés à une fréquence accrue chez les patients recevant le trastuzumab et la chimiothérapie par rapport aux patients recevant la chimiothérapie seule dans la principale étude sur le cancer gastrique.

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS (≥ 1 et ≤ 10 %)			
Problèmes gastro-intestinaux - Diarrhée, - Vomissements - difficulté à avaler.		✓	
Troubles sanguins - baisse du nombre de globules blancs entraînant un risque accru d'infection; fièvre.		✓	
Infections - Infection des poumons (pneumonie) Les symptômes peuvent comprendre un rhume suivi d'une forte fièvre.		✓	
Troubles généraux - fièvre		✓	
Troubles métaboliques - anorexie		✓	

Effets secondaires et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Problèmes rénaux - incapacité des reins à fonctionner correctement. Les symptômes peuvent comprendre une diminution de la production d'urine normale, une rétention des liquides, provoquant un gonflement de vos jambes, de vos chevilles ou de vos pieds, somnolence, essoufflement, fatigue.		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par HERZUMA[®], veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire inquiétant qui n'est pas répertorié ici ou devient assez important pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- Visitez le site Web [Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- Téléphonez sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

La pharmacie de l'hôpital conservera les fioles de HERZUMA[®] au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. HERZUMA[®] peut demeurer à la température ambiante pendant la perfusion.

HERZUMA[®] peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 28 jours s'il est reconstitué dans de l'eau bactériostatique pour injection.

HERZUMA[®] doit être utilisé immédiatement s'il est reconstitué dans de l'eau stérile pour injection.

Les solutions pour perfusion (reconstituées puis diluées) de HERZUMA[®] peuvent être conservées dans des poches pour perfusion IV pendant 24 heures, à une température ne dépassant pas 30 °C.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur HERZUMA[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé

- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant Teva Canada Innovation (<http://www.tevacanadainnovation.ca>) ou en composant le 1-833-662-5644.

Le présent dépliant a été rédigé par Celltrion Healthcare Co., Ltée.

Dernière mise à jour : 16 avril 2021