

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **ONTRUZANT®**

Trastuzumab pour injection

440 mg/fiole, 150 mg/fiole sous forme de poudre lyophilisée

Pour perfusion intraveineuse seulement

Norme pharmaceutique reconnue


Antinéoplasique

Fabriqué par :  
Samsung Bioepis Co., Ltd.  
76, Songdogyoyuk-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon  
République de Corée  
21987

Date d'approbation initiale :  
28 January 2022

Distribué par :  
Organon Canada  
16766, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) H9H 4M7

Numéro de contrôle de la présentation : <235995>

 ONTRUZANT® est une marque de commerce de Samsung Bioepis Co., Ltd.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.3 Reconstitution .....	9
4.4 Administration .....	11
4.5 Dose oubliée .....	12
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>12</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>13</b>
7.1 Populations particulières .....	29
7.1.1 Femmes enceintes .....	29
7.1.2 Allaitement .....	30
7.1.3 Enfants .....	30
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans) .....	30
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>31</b>
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	31
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	73
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	77
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>79</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	79
9.4 Interactions médicament-médicament .....	79
9.5 Interactions médicament-aliment .....	79
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	79
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	80
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>80</b>
10.1 Mode d'action .....	80
10.3 Pharmacocinétique .....	80
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>82</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>83</b>

<b>PARTIE II :</b>	<b>INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>	<b>84</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>84</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>85</b>
	14.1 Essais cliniques par indication.....	85
	14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	88
	14.4 Immunogénicité .....	89
	14.5 Essais Cliniques – Médicament biologique de référence .....	89
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>110</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>111</b>
	16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	122
	16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique .....	122
	16.1.2 Toxicologie comparative .....	122
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>123</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>124</b>
	CANCER DU SEIN .....	124
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>132</b>
	CANCER GASTRIQUE .....	132

ONTRUZANT® (trastuzumab) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) à HERCEPTIN®.

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Les indications ont été accordées en raison des similitudes entre ONTRUZANT et le médicament biologique de référence HERCEPTIN.

#### **Cancer du sein au stade précoce**

ONTRUZANT (trastuzumab) est indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, en présence d'une surexpression de HER2 et d'un indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 :

- à la suite d'une chirurgie ou d'une chimiothérapie;
- à la suite d'une chimiothérapie adjuvante composée de doxorubicine et de cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel;
- en association avec une chimiothérapie adjuvante 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 section Essais cliniques – Médicament biologique de référence, dans la partie II.

D'après l'analyse des données de l'essai HERA, le bienfait du traitement adjuvant par le trastuzumab chez les patients à faible risque n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante n'a pas été établi.

Aucune étude comparative sur l'efficacité et l'innocuité n'a été menée entre les divers schémas chimiothérapeutiques (administration concomitante *versus* séquentielle, avec anthracycline *versus* sans anthracycline).

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

ONTRUZANT est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, en présence d'une surexpression de HER2.

On ignore les bienfaits du traitement par ONTRUZANT chez les patients dont le degré de surexpression de HER2 est nul (degré de surexpression de HER2 de 0 déterminé par un test d'immunohistochimie [IHC] validé) ou faible (degré de surexpression de 1+ déterminé par un test d'IHC validé, et le sous-groupe de patients ayant un degré de surexpression de HER2 de 2+ déterminé par un test d'IHC validé, qui correspond à un score de 1+ dans la méthode expérimentale utilisée dans les essais cliniques) [**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sélection des patients/tests diagnostiques**].

ONTRUZANT peut être administré en association avec PERJETA® (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 d'ONTRUZANT en association avec PERJETA et le docétaxel, veuillez consulter la monographie de PERJETA.

### **Cancer gastrique métastatique**

ONTRUZANT, 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.

ONTRUZANT 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 hybridation *in situ* en fluorescence (FISH+), ou un score IHC 3+ déterminé par une méthode précise et validée.

#### **1.1 Enfants**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [Enfants](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

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

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

- ONTRUZANT (trastuzumab) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à l'un des ingrédients de la formulation du médicament, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.
- Avant d'administrer ONTRUZANT en association avec PERJETA (pertuzumab) et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

## **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

### **Mises en garde et précautions importantes**

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

### **Cardiotoxicité**

L'administration d'ONTRUZANT (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 le 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 importante 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 sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui avaient reçu le trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et de la cyclophosphamide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#)).

La fonction du ventricule gauche de tous les patients doit être évaluée avant et pendant le traitement par ONTRUZANT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#)).

### **Réactions à la perfusion; toxicité pulmonaire**

L'administration d'ONTRUZANT 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 d'ONTRUZANT 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 ONTRUZANT en cas de réactions à la perfusion se manifestant par une anaphylaxie, un œdème de Quincke, une pneumonite interstitielle ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Toxicité embryo-fœtale**

L'exposition à ONTRUZANT 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 ONTRUZANT (trastuzumab) et KADCYLA (trastuzumab emtansine). Afin de réduire ce risque au minimum, vérifier l'étiquette des fioles afin de s'assurer que le médicament en préparation qui doit être administré est bien ONTRUZANT (trastuzumab) et non KADCYLA (trastuzumab emtansine). En outre, s'assurer que la dose recommandée d'ONTRUZANT (trastuzumab) est administrée (voir la section Dose recommandée et modification posologique).

- L'ordonnance d'ONTRUZANT doit indiquer à la fois son nom commercial et sa dénomination commune. Ne pas substituer ONTRUZANT à KADCYLA (trastuzumab emtansine) ni l'inverse.
- Avant d'administrer le trastuzumab en association avec PERJETA (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 Dose recommandée et modification posologique

Santé Canada n'a pas approuvé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, [Enfants](#)).

### Cancer du sein au stade précoce

**Administration toutes les trois semaines** : la dose d'attaque recommandée d'ONTRUZANT (trastuzumab) est de 8 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg, 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).

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

Voir la section Essais cliniques – Médicament biologique de référence pour la posologie en association avec une chimiothérapie.

### Cancer du sein métastatique (CSM)

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

### Cancer gastrique métastatique

**Administration toutes les trois semaines** : la dose d'attaque recommandée d'ONTRUZANT est de 8 mg/kg, administrée par perfusion durant 90 minutes. La dose d'entretien recommandée est de 6 mg/kg, 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

Les patients atteints d'un CSM ou d'un cancer gastrique métastatique devraient être traités par ONTRUZANT jusqu'à constatation d'une progression de la maladie ou d'une toxicité intolérable.

Les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce doivent être traités pendant un an ou

jusqu'à la survenue d'une récurrence de la maladie ou d'une toxicité intolérable, selon la première occurrence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#)). Il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement au-delà d'un an chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce (voir Essais cliniques – Médicament biologique de référence, Cancer du sein au stade précoce, Essai HERA).

### Réduction de la dose

Si le patient présente une réaction liée à la perfusion, on peut diminuer le débit de perfusion d'ONTRUZANT ou interrompre le traitement.

Aucune diminution n'a été apportée à la dose de trastuzumab au cours des essais cliniques. On peut poursuivre le traitement par ONTRUZANT 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.

<b>Tableau 1</b> <b>Critères pour l'arrêt définitif d'ONTRUZANT en cas de dysfonction cardiaque dans les études pivots sur le traitement adjuvant du cancer du sein</b>		
<b>ÉTUDE</b>	<b>En cas d'ICC symptomatique</b>	<b>Si le traitement est suspendu en raison d'une diminution asymptomatique de la FEVG (selon l'algorithme utilisé dans chaque protocole d'étude)</b>
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 le traitement plus tôt

### Suspension de dose

Surveillance de la fonction cardiaque (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#), [Cardiotoxicité](#))

<b>Tableau 2</b> <b>Recommandations pour la poursuite ou l'arrêt du traitement par le trastuzumab chez les patients asymptomatiques en fonction des mesures en série de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)<sup>a</sup> (adapté des lignes directrices consensuelles canadiennes*)</b>			
<b>Lien entre la FEVG et la LIN</b>	<b>Diminution asymptomatique de la FEVG par rapport au début de l'étude</b>		
	<b>≤ 10 points de pourcentage</b>	<b>10-15 points de pourcentage</b>	<b>≥ 15 points de pourcentage</b>
Dans les limites radiologiques	Continuer ONTRUZANT	Continuer ONTRUZANT	Arrêter ONTRUZANT et répéter la



normales de l'établissement			scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem.
De 1 à 5 points de pourcentage sous la LIN	Continuer ONTRUZANT <sup>b</sup>	Arrêter ONTRUZANT et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>b,c</sup>	Arrêter ONTRUZANT et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>c,d</sup>
≥ 6 points de pourcentage sous la LIN	Continuer ONTRUZANT et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>d</sup>	Arrêter ONTRUZANT et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>c,d</sup>	Arrêter ONTRUZANT et répéter la scintigraphie MUGA ou l'échographie après 4 sem. <sup>c,c</sup>

<sup>a</sup> 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, tel qu'indiqué dans les notes de bas de page subséquentes.

<sup>b</sup> Envisager une évaluation cardiaque et l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

<sup>c</sup> Après deux doses suspendues, envisager l'arrêt définitif d'ONTRUZANT.

<sup>d</sup> Amorcer un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diriger le patient 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.* 15(1), janv. 2008, p. 24-35.-

Pour connaître la fréquence de la surveillance cardiaque, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#), [Cardiotoxicité](#).

### 4.3 Reconstitution

#### Préparation en vue de l'administration

Observer les conditions d'asepsie.

#### Fiole de 440 mg

Reconstituer chaque fiole de 440 mg d'ONTRUZANT avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection (fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 % comme agent de conservation, pour obtenir une solution multidose contenant 21 mg/mL de trastuzumab.

Immédiatement après la reconstitution avec l'eau bactériostatique pour injection, il faut indiquer sur la fiole d'ONTRUZANT, à l'endroit où il est écrit « Ne pas utiliser après le », la date de péremption, soit 28 jours après la date de la reconstitution.

Chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'alcool benzylique, utiliser de l'eau stérile pour injection pour reconstituer ONTRUZANT (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). **Les fioles d'ONTRUZANT 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.**

ONTRUZANT doit être manipulé avec précaution durant la reconstitution. Si l'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 d'ONTRUZANT la quantité nécessaire.

### Fiole de 150 mg

Reconstituer chaque fiole de 150 mg d'ONTRUZANT avec 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) pour obtenir une solution pour usage unique contenant 21 mg/mL de trastuzumab. Après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, la solution doit être utilisée immédiatement. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée.

### **Reconstitution**

<b>Tableau 3 Reconstitution</b>		
<b>Format de la fiole</b>	<b>Volume de diluant à être ajouté à la fiole</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
Fiole de 440 mg	20 mL d'eau bactériostatique pour injection (fournie)	21 mg/mL
Fiole de 150 mg	7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie)	21 mg/mL

### Fiole de 440 mg

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

### Fiole de 150 mg

1. À l'aide d'une seringue stérile, injecter lentement 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) dans la fiole contenant ONTRUZANT 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. ONTRUZANT reconstitué produit une solution incolore à jaune pâle translucide qui ne doit présenter pratiquement aucune particule visible.

Déterminer le volume (en mL) de solution d'ONTRUZANT 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.

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

**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.

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

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 celle-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 ONTRUZANT et le chlorure de polyvinyle, le polyéthylène ou le polypropylène des sacs à perfusion.

#### 4.4 Administration

**Administration hebdomadaire** : ONTRUZANT 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 patients 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 [EFFETS 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 d'ONTRUZANT par semaine durant 30 minutes (voir Dose recommandée et modification posologique). Vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Administration toutes les trois semaines** : ONTRUZANT 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 [EFFETS 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 d'entretien de 6 mg/kg d'ONTRUZANT durant 30 minutes, à intervalles de trois semaines (voir Dose recommandée et modification posologique). Vérifier que les patients ne présentent pas de fièvre, de frissons ou d'autres symptômes liés à la perfusion (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

## 4.5 Dose oubliée

**Administration hebdomadaire** : s'il y a un retard d'une semaine ou moins dans l'administration de la dose d'ONTRUZANT, 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 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 d'ONTRUZANT, 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 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 d'ONTRUZANT, 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 d'ONTRUZANT, 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 d'ONTRUZANT (trastuzumab) est administrée et NON la dose de KADCYLA (trastuzumab emtansine). Pour plus de renseignements sur le risque de surdosage en KADCYLA en raison d'une erreur de médication, voir la monographie de KADCYLA.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 4		
Formes posologiques, concentrations, composition et emballage		
Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux

Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée à reconstituer Fiole de 440 mg de trastuzumab Fiole de 150 mg de trastuzumab	Chlorhydrate de L-histidine monohydraté, dihydrate d'α,α-tréhalose, L-histidine, polysorbate 20
-------------------------	---	---

### Composition

ONTRUZANT (trastuzumab) est une poudre lyophilisée stérile, de couleur blanche à jaune pâle pour administration intraveineuse.

#### Fiole de 440 mg

Chaque fiole de 440 mg d'ONTRUZANT contient 440 mg de trastuzumab, 9,86 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 400 mg de dihydrate d'α,α-tréhalose, 6,34 mg de L-histidine et 1,8 mg de polysorbate 20. La reconstitution avec 20 mL d'eau bactériostatique pour injection (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.

#### Fiole de 150 mg

Chaque fiole de 150 mg d'ONTRUZANT contient 150 mg de trastuzumab, 3,36 mg de chlorhydrate de L-histidine monohydraté, 136,2 mg de dihydrate d'α,α-tréhalose, 2,16 mg de L-histidine et 0,6 mg de polysorbate 20. La reconstitution avec 7,2 mL d'eau stérile pour injection (non fournie) donne une solution pour usage unique contenant 21 mg/mL de trastuzumab, à un pH avoisinant 6.

### Présentation

#### Fiole de 440 mg

ONTRUZANT 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 d'ONTRUZANT et une fiole de 20 mL d'eau bactériostatique pour injection, contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %.

#### Fiole de 150 mg

ONTRUZANT 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 d'ONTRUZANT.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

## **Généralités**

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

Avant d'administrer ONTRUZANT en association avec PERJETA (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 médicaux 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 le 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 le trastuzumab pour la durée recommandée de 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 l'on sait qu'un patient est hypersensible à l'alcool benzylique (l'agent de conservation contenu dans l'eau bactériostatique pour injection), on reconstituera ONTRUZANT avec de l'eau stérile pour injection. **Utiliser immédiatement la solution d'ONTRUZANT reconstituée avec de l'eau stérile pour injection et jeter la fiole** (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Sélection des patients/tests diagnostiques

#### **Cancer du sein au stade précoce/cancer du sein métastatique**

**ONTRUZANT devrait être uniquement administré aux patients 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 feuillet d'information 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 patients 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 patients qui affichaient un degré de surexpression 2+ ou 3+, d'après cette méthode de coloration, étaient inclus dans l'étude, tandis que les patients ayant un degré 0 ou 1+ étaient exclus. Plus de 70 % des patients inscrits présentaient un degré de surexpression 3+. Les données semblent indiquer que les effets bénéfiques étaient plus marqués chez les patients 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, un test d'immunohistochimie (IHC) validé comporte aussi une échelle d'évaluation de 0 à 3+. Un résultat de 3+ avec ce test d'IHC validé correspondrait probablement à un résultat de 2+ ou de 3+ avec la méthode d'analyse expérimentale utilisée dans les essais cliniques. Un 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 le test d'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 bienfaits-risques différent du rapport observé dans les essais cliniques si l'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 quels patients devraient recevoir ONTRUZANT, 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 patients 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**

ONTRUZANT 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 un test d'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 ONTRUZANT 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.

### **Cardiovasculaire**

**Cardiotoxicité** : l'administration d'ONTRUZANT 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 le 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 importante 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 sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les patients qui ont reçu le trastuzumab en concomitance avec des anthracyclines et la cyclophosphamide. Les données de pharmacovigilance montrent aussi que l'incidence de manifestations indésirables cardiaques était supérieure chez les patients ayant déjà été exposés 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 ONTRUZANT. 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 bienfaits 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 patients qui reçoivent ONTRUZANT soit comme composante d'un traitement adjuvant soit en traitement d'un CSM surexprimant HER2 peuvent présenter des signes et des symptômes de dysfonction cardiaque tels que dyspnée, augmentation de la toux, dyspnée nocturne paroxystique, œdème périphérique, bruit de galop S<sub>3</sub> ou réduction de la fraction d'éjection. La dysfonction cardiaque associée au traitement par le trastuzumab 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 ONTRUZANT. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) baisse de 10 points par rapport à la valeur initiale ou qu'elle devient inférieure à 50 %, il faut interrompre le traitement par ONTRUZANT 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 ONTRUZANT, sauf si l'on considère que les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques. 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 patients dont la FEVG est inférieure ou égale à 55 %. Les candidats au traitement adjuvant par ONTRUZANT pour un cancer du sein opérable ou métastatique, en particulier ceux qui ont déjà été exposés à une anthracycline et à la cyclophosphamide (AC), devraient être soumis 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 bienfaits avant de décider d'instaurer le traitement par ONTRUZANT. 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 d'ONTRUZANT. Chez les patients atteints 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 d'ONTRUZANT, ou plus longtemps si l'on observe une diminution continue de la FEVG. Une telle surveillance peut permettre de détecter la présence d'une dysfonction cardiaque. Il peut être utile de surveiller plus fréquemment (p. ex., toutes les 6-8 semaines) les cas de dysfonction cardiaque asymptomatique. Lorsque la fonction ventriculaire gauche diminue constamment,



mais que le patient demeure asymptomatique, le médecin devrait envisager d'arrêter le traitement, sauf si l'on considère que les bienfaits pour le patient l'emportent sur les risques.

Si une insuffisance cardiaque symptomatique apparaît durant le traitement par ONTRUZANT, elle doit être traitée au moyen des traitements classiques appropriés. L'interruption du traitement par ONTRUZANT 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 patients 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,  $\beta$ -bloquants, inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou glucosides cardiotoniques), qui comportait souvent l'arrêt du traitement par le trastuzumab. On n'a pas évalué de manière prospective si la poursuite ou la reprise du traitement par ONTRUZANT était sans danger pour les patients qui avaient déjà éprouvé des effets cardiotoxiques.

### **Cancer du sein au stade précoce**

ONTRUZANT et les anthracyclines ne doivent pas être administrés 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), une 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 le trastuzumab et la prise antérieure ou concomitante d'antihypertenseurs. Chez les patients qui ont reçu le trastuzumab après avoir terminé une chimiothérapie adjuvante, le risque de dysfonction cardiaque était associé à une dose cumulative d'anthracycline plus élevée avant l'instauration du traitement par le trastuzumab et un indice de masse corporelle élevé (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>).

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

- antécédents d'infarctus du myocarde (IM);
- angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux;
- antécédents d'ICC (classes 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);
- épanchement péricardique cliniquement significatif.

L'innocuité de la poursuite ou de la reprise de l'administration de trastuzumab chez les patients 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 (voir les tableaux [7](#) et [8](#) ci-dessous).

Pour les patients atteints 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 d'ONTRUZANT. Chez les patients 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 d'ONTRUZANT, ou plus longtemps si l'on observe une diminution continue de la 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 ONTRUZANT. Pour de l'information sur la poursuite ou l'abandon du traitement par ONTRUZANT en fonction des évaluations périodiques de la FEVG, voir le [tableau 2](#), section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Suspension de dose, Surveillance de la fonction cardiaque.

### **Essai 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<sup>e</sup> à la 10<sup>e</sup> année de l'étude.

Lorsque le trastuzumab était administré après l'arrêt de la chimiothérapie adjuvante, on a observé, après un suivi médian allant jusqu'à 12 mois, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la NYHA chez 0,6 % des patientes dans le groupe recevant le traitement pendant 1 an.

<b>Tableau 5</b>		
<b>Nombres absolus et taux de manifestations liées aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 12 mois)</b>		
<b>Essai HERA</b>	<b>Observation</b> n (%) N = 1 708	<b>Trastuzumab</b> n (%) N = 1 678
<b>Critère d'évaluation cardiaque principal</b>	1 (0,1 %)	10 (0,6 %)
<b>Critère d'évaluation cardiaque secondaire</b>	9 (0,5 %)	51 (3,0 %)
<b>« Critères d'évaluation cardiaque » totaux</b>	10 (0,6 %)	61 (3,6 %)

<b>Tableau 6</b>		
<b>Nombres absolus et taux de manifestations liées aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA (suivi médian de 8 ans)</b>		
<b>Essai HERA</b>	<b>Observation</b> n (%) N = 1 744	<b>Trastuzumab</b> <b>Traitement d'un an</b> n (%) N = 1 682
<b>Critère d'évaluation cardiaque principal</b>	2 (0,1 %)	14 (0,8 %)

Manifestations après 1 an	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
<b>Critère d'évaluation cardiaque secondaire</b>	15 (0,9 %)	78 (4,6 %) (69 si l'on exclut les patientes ayant présenté une manifestation liée au principal critère d'évaluation)
Manifestations après 1 an	7 (0,4 %)	14 (0,8 %) (13 si l'on exclut les patientes ayant présenté une manifestation liée au principal critère d'évaluation)
<b>« Critères d'évaluation cardiaque » totaux</b>	17 (1,0 %)	83 (4,9 %)

<b>Tableau 7</b>		
<b>Temps médian écoulé 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</b>		
<b>Essai HERA</b>	<b>Principal critère d'évaluation cardiaque</b>	
	<b>Observation (n = 2)</b>	<b>Trastuzumab sur un an (n = 14)</b>
<b>Retour à la FEVG initiale</b>	0	11 (79 %)
<b>Temps médian écoulé avant le retour à la FEVG initiale</b>	-	218 jours
<b>Stabilisation de la FEVG</b>	0	5 (36 %)

<b>Tableau 8</b>		
<b>Temps médian écoulé 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</b>		
<b>Essai HERA</b>	<b>Critère d'évaluation cardiaque secondaire (excluant les patientes ayant présenté une manifestation liée au principal critère d'évaluation cardiaque)</b>	
	<b>Observation (n = 15)</b>	<b>Trastuzumab sur un an (n = 69)</b>
<b>Retour à la FEVG initiale</b>	10 (67 %)	60 (87 %)
<b>Temps médian écoulé avant le retour à la FEVG initiale</b>	189 jours	240 jours
<b>Stabilisation de la FEVG</b>	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 répartition aléatoire, 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 décès d'origine 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 le 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 le 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 le 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 le trastuzumab pendant un an.

La réversibilité de l'ICC grave (définie comme une séquence d'au moins deux valeurs de FEVG  $\geq$  50 % après la manifestation) était évidente chez 71,4 % des patientes traitées par le 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 manifestations liées à un critère d'évaluation cardiaque se sont produites après la fin du traitement par le 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  $\geq$  10 %, à  $<$  55 % ou une diminution absolue de la FEVG de  $\geq$  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 le 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 %); aucune patiente 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 plus chimiothérapie, respectivement, vs -0,5 %, -0,4 % et -0,9 % dans le groupe recevant uniquement la chimiothérapie, respectivement).

<b>Tableau 9</b>						
<b>Analyse conjointe : (NSABP B-31 et NCCTG N9831)</b>						
<b>Incidence et type de manifestations cardiaques</b>						
<b>(durée moyenne du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans**)</b>						
	<b>B-31</b>		<b>N9831</b>		<b>B-31 + N9831</b>	
	<b>AC→T (n = 889)</b>	<b>AC→ T + H (n = 1 031)</b>	<b>AC→T (n = 766)</b>	<b>AC→ T + H (n = 969)</b>	<b>AC→T (n = 1 655)<sup>a</sup></b>	<b>AC→ T + H (n = 2 000)<sup>b</sup></b>
<b>ICC symptomatique (sans décès)</b>	11 (1,2 %)	38 (3,7 %)	5 (0,7 %)	24 (2,5 %)	16 (1,0 %) <sup>a</sup>	62 (3,1 %) <sup>b</sup>
<b>Décès d'origine cardiaque</b>	2 (0,2 %) <sup>c</sup>	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	5 (0,3 %) <sup>c</sup>	2 (0,1 %)
<b>Décès attribuable à l'ICC, à l'IM ou à une arythmie primaire</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (0,3 %)	1 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)
<b>Décès soudain sans étiologie documentée</b>	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	3 (0,2 %)	1 (0,1 %)
<b>Toute manifestation asymptomatique de nature cardiaque ou concernant la FEVG</b>	270 (30,4 %)	401 (38,9 %)	209 (27,3 %)	367 (37,9 %)	479 (28,9 %)	768 (38,4 %)
<b>Chute de la FEVG de 10 points, comparativement à la valeur initiale et à moins de 55*</b>	236 (26,5 %)	376 (36,5 %)	184 (24,0 %)	340 (35,1 %)	420 (25,4 %)	716 (35,8 %)
<b>Chute de la FEVG de 5 points, comparativement à la valeur initiale, à une valeur inférieure à la limite inférieure de la normale*</b>	161 (18,1 %)	267 (25,9 %)	127 (16,6 %)	238 (24,6 %)	288 (17,4 %)	505 (25,3 %)

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; H = trastuzumab; ICC = insuffisance cardiaque congestive; 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.

<sup>a</sup> Seize 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.

<sup>b</sup> Soixante-deux 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.

<sup>c</sup> 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 le 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, une patiente 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.

<b>Tableau 10</b>						
<b>Analyse conjointe (NSABP B-31 et NCCTG N9831)</b>						
<b>Suivi des cas d'ICC symptomatique (durée moyenne du suivi de l'innocuité supérieure à 8 ans*)</b>						
<b>(Patientes de la population combinée de l'analyse de l'innocuité présentant une ICC symptomatique confirmée par le comité de l'étude)</b>						
	<b>B-31</b>		<b>N9831</b>		<b>Analyse conjointe</b>	
	<b>AC→T (n = 11)</b>	<b>AC→T + H (n = 38)</b>	<b>AC→T (n = 5)</b>	<b>AC→T + H (n = 24)</b>	<b>AC→T (n = 16)</b>	<b>AC→T + H (n = 62)</b>
<b>Mois entre la survenue et la première guérison globale</b>						
N	4	22	0	9	4	31
Moyenne (É.T.)	10,1 (2,2)	21,5 (11,1)	ND	10,5 (8,6)	10,1 (2,2)	18,3 (11,5)
Médiane	10,2	16,9	ND	6,6	10,2	14,5
Fourchette	8-12	9-50	ND	3-31	8-12	3-50
<b>État de guérison globale actuelle</b>						
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; É.T. = écart-type; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; H = trastuzumab; ND = non disponible; T = paclitaxel.

\* Dans la population combinée de l'analyse de l'innocuité, la durée médiane 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 patientes 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 le 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 patiente de nouveaux cas de dysfonction cardiaque, après instauration du traitement par le 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 le 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 de la 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 %) 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 le 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.

### **Étude 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 %. Dans l'étude JA, elles étaient définies comme suit : chute absolue de la FEVG de ≥ 10 % à < 55 %, ou chute absolue de la FEVG de ≥ 5 % à moins de la LIN de l'établissement.]

Le [tableau 11](#) résume les manifestations cardiaques symptomatiques signalées à n'importe quel moment pendant l'étude.

<b>Tableau 11</b>			
<b>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)</b>			
<b>Suivi à 5 ans</b>			
<b>Type de manifestation</b>	<b>AC→T (n = 1 041)</b>	<b>AC→TH (n = 1 077)</b>	<b>TCH (n = 1 056)</b>
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 les groupes 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 ou 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.

<b>Tableau 12</b>			
<b>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)</b>			
<b>Suivi à 5 ans</b>			
<b>Type de manifestation</b>	<b>AC→T (n = 1 041)</b>	<b>AC→TH (n = 1 077)</b>	<b>TCH (n = 1 056)</b>
Diminution absolue > 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 et/ou asymptomatique > 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; LIN = limite inférieure de la normale; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab.

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

ONTRUZANT et les anthracyclines ne doivent pas être administrés en concomitance dans le traitement du CSM.



Plus particulièrement, on a observé une dysfonction cardiaque modérée ou grave chez les patients atteints d'un CSM traités par le trastuzumab en association avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et la cyclophosphamide (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients participant aux essais qui ont présenté une insuffisance cardiaque congestive ont été répartis en catégories selon le système de classification de la NYHA (*New York Heart Association* [classes I à IV<sup>i</sup>, le stade IV étant le degré le plus grave]) (voir le [tableau 13](#)).

<sup>i</sup> 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.

<b>Tableau 13</b>					
<b>Incidence et sévérité de l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique</b>					
	<b>Trastuzumab + anthracycline + cyclophosphamide<sup>b</sup></b>	<b>Anthracycline + cyclophosphamide<sup>b</sup></b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel<sup>b</sup></b>	<b>Paclitaxel<sup>b</sup></b>	<b>Trastuzumab seul<sup>a</sup></b>
	<b>(n = 143)</b>	<b>(n = 135)</b>	<b>(n = 91)</b>	<b>(n = 95)</b>	<b>(n = 338)</b>
Toutes classes confondues	27 %	7 %	12 %	1 %	4 %
Classes III-IV	16 %	3 %	2 %	1 %	3 %

<sup>a</sup> Études sur la monothérapie (H0551g, H0649g et H0650g).

<sup>b</sup> Étude avec répartition aléatoire 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 patients recevant le trastuzumab et le docétaxel, comparativement à 0 % chez ceux recevant seulement le docétaxel. Dans les essais sur le CSM, la probabilité de dysfonction cardiaque a été la plus élevée chez les patients qui ont reçu le trastuzumab en association avec des anthracyclines. Les données sur le CSM laissent supposer qu'elle peut augmenter avec l'âge.

Une maladie cardiaque préexistante ou un traitement cardiotoxique (p. ex., traitement par une anthracycline ou radiothérapie thoracique) antérieur peut 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 le trastuzumab et ces facteurs chez les patients atteints de CSM surexprimant HER2.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ONTRUZANT 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 ONTRUZANT. 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.

### **Hématologique**

**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 du trastuzumab à une chimiothérapie, les taux d'incidence par patient de neutropénie modérée à grave et de neutropénie fébrile étaient plus élevés chez les patients recevant le trastuzumab en association avec une chimiothérapie myélo-dépressive que chez ceux recevant uniquement une chimiothérapie.

Dans l'essai HERA portant sur le traitement adjuvant, 0,4 % des patientes traitées par le 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 une septicémie chez des patients atteints de neutropénie grave, qui recevaient le 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, Dose recommandée et modification posologique, [Réduction de la dose](#)).

### **Réactions d'hypersensibilité telles l'anaphylaxie, les réactions à la perfusion et les manifestations pulmonaires**

L'administration d'ONTRUZANT peut produire de graves réactions d'hypersensibilité (y compris l'anaphylaxie), des réactions à la perfusion et des manifestations pulmonaires. Rarement, de telles 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 ONTRUZANT 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 du trastuzumab, la majorité d'entre eux avaient reçu un traitement prophylactique comprenant des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou les deux. Même si certains 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 le 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 le trastuzumab. L'incidence de réactions allergiques dans l'analyse conjointe (chimiothérapie seule vs trastuzumab plus 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 conformément aux critères 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 d'ONTRUZANT 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 à la perfusion de trastuzumab ont été signalées. Pour réduire le risque de réaction à la perfusion, une prémédication peut être administrée.

De graves réactions à la perfusion de trastuzumab ont été signalées : dyspnée, hypotension, hypertension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, tachyarythmie supraventriculaire et urticaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il y a lieu de surveiller le patient pour déceler l'apparition de réactions 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**). La prise en charge appropriée des patients ayant une hypertension non maîtrisée ou des antécédents d'hypertension doit être envisagée avant la perfusion d'ONTRUZANT.

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. Avertir les patients de la possibilité d'un tel délai en leur signalant de communiquer avec leur médecin en conséquence. 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 courent peut-être un risque accru de réaction mortelle à la perfusion. Il faut donc traiter ces patients avec une extrême prudence, en soupesant les risques et les bienfaits au cas par cas.

### **Manifestations pulmonaires**

De graves manifestations pulmonaires ayant entraîné la mort ont été signalées à l'emploi du trastuzumab dans les études cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein et durant la période post-commercialisation chez des patients atteints d'un CSM. Ces manifestations peuvent ou non faire partie des réactions à la perfusion ou des réactions à apparition tardive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Réactions liées à la perfusion), et le temps écoulé avant leur apparition a varié de 24 heures à plus de 30 jours après le début du traitement par le trastuzumab. Des cas de maladie pulmonaire interstitielle (souvent accompagnée de dyspnée), notamment des infiltrations pulmonaires, une pneumonite, 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, peuvent courir un risque accru de manifestations pulmonaires. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par ONTRUZANT.

D'autres réactions sévères signalées rarement après la mise sur le marché chez les patients atteints d'un CSM comprennent la pneumonite 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, tel qu'une maladie pulmonaire préexistante ou une chimiothérapie préalable ou concomitante par la cyclophosphamide, par exemple. Une relation causale entre le trastuzumab et la fibrose pulmonaire ne peut cependant pas être exclue.

### **Immunitaire**

**Immunogénicité** : Aucun échantillon destiné à l'évaluation des anticorps humains anti-humain (HAHA) 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-humain dirigés contre le trastuzumab chez un des 903 patients qui ont été évalués dans les essais sur le CSM. Le patient n'a pas eu de réactions allergiques.

### **Respiratoire**

Voir la sous-section Manifestations pulmonaires sous [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes, et on ignore si le trastuzumab peut avoir un effet sur la capacité de reproduction.

### **Thrombose/embolie**

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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. 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 du trastuzumab dans le placenta au début de la gestation (jours 20-50) et à la fin de la gestation (jours 120-150).

ONTRUZANT peut avoir des effets nocifs sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Durant la période post-commercialisation, 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 le 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 faut conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement par ONTRUZANT et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. 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 ONTRUZANT, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est souhaitable.

On doit surveiller la présence d'un oligoamnios chez les femmes traitées par ONTRUZANT 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 le 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, le trastuzumab ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur le risque encouru par le fœtus.

### **7.1.2 Allaitement**

Une étude au cours de laquelle des singes cynomolgus en période de lactation 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'a été associée à aucun effet délétère sur la croissance et le développement des petits de la naissance à un mois. On ne sait pas si ONTRUZANT 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.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### **7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)**

Le trastuzumab a été administré dans le cadre d'études cliniques à 386 patients âgés 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 patients âgés, comparativement aux patients plus jeunes, qu'il s'agisse du traitement adjuvant ou du traitement du cancer métastatique, et chez ceux recevant le traitement adjuvant dans les études NSABP B-31, NCCTG N9831 et BCIRG-006. Un âge  $\geq 60$  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 au stade 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 patients plus âgés est différent de celui que l'on observe chez les patients plus jeunes. L'expérience clinique signalée n'est pas adéquate pour déterminer si les améliorations de l'efficacité (mesurées par le taux de réponse globale [TRG], le temps jusqu'à progression de la maladie [TPM], la survie globale [SG] et la survie sans maladie [SSM]) du traitement par le trastuzumab chez les patients plus âgés diffèrent de celles que l'on observe chez les patients 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 le cancer gastrique métastatique, sur les 294 patients traités par le 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) peut être accru chez les personnes âgées.

Des données laissent entendre que l'âge n'a pas d'influence sur le devenir du trastuzumab (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacocinétique](#)). Dans les études cliniques, les doses de trastuzumab n'ont pas été réduites chez les personnes âgées.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

Les profils des effets indésirables signalés au cours des études cliniques qui ont comparé ONTRUZANT au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### **Cancer du sein au stade précoce**

##### **Essai HERA**

##### **(traitement adjuvant séquentiel : utilisation du trastuzumab après la chirurgie ou après la chimiothérapie)**

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Cardiotoxicité, Cancer du sein au stade précoce – tableaux [5](#), [6](#), [7](#) et [8](#) – pour la description des nombres absolus et des taux de manifestations liées aux critères d'évaluation cardiaques dans l'essai HERA, ainsi que du

temps médian écoulé avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG dans l'essai HERA.

L'essai HERA est un essai ouvert avec répartition aléatoire 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  $\geq 1$  % des patientes, par traitement à l'étude.

<b>Tableau 14</b>		
<b>Manifestations indésirables signalées chez <math>\geq 1</math> % des patientes de l'essai HERA,</b>		
<b>par traitement à l'étude</b>		
<b>Analyse finale après un suivi médian de 8 ans selon la classification MedDRA v 15.0</b>		
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Observation seulement</b>	<b>Trastuzumab pendant 1 an</b>
	<b>N = 1 744</b>	<b>N = 1 682</b>
	<b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	4 (< 1)	15 (< 1)
<b>Affections cardiaques</b>		
Insuffisance cardiaque congestive	19 (1)	93 (6)*
Palpitations	20 (1)	73 (4)
Tachycardie	5 (< 1)	25 (1)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertiges	14 (< 1)	33 (2)
Acouphène	6 (< 1)	7 (< 1)
<b>Affections oculaires</b>		
Conjonctivite	7 (< 1)	21 (1)
Vision floue	6 (< 1)	16 (< 1)
Larmoiement accru	1 (< 1)	12 (< 1)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
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)
Gastrite	17 (< 1)	27 (2)
Hémorroïdes	8 (< 1)	18 (1)
Ulcère buccal	2 (< 1)	13 (< 1)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
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)
Syndrome d'allure grippal	7 (< 1)	51 (3)
Douleur	24 (1)	23 (1)



**Tableau 14**  
**Manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % 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 = 1 744	N = 1 682
	N <sup>bre</sup> (%)	N <sup>bre</sup> (%)
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)
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Allergies saisonnières	6 (< 1)	14 (< 1)
<b>Infections et infestations<sup>#</sup></b>		
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)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		
Confusion	12 (< 1)	13 (< 1)
<b>Investigations</b>		
Baisse de la fraction d'éjection	11 (< 1)	64 (4)
Gain pondéral	23 (1)	42 (2)
Perte pondérale	10 (< 1)	10 (< 1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	17 (< 1)	25 (1)
Hypercholestérolémie	15 (< 1)	16 (< 1)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	148 (8)	223 (13)
Douleur au dos	105 (6)	145 (9)
Douleur aux extrémités	73 (4)	94 (6)
Douleur musculosquelettique	66 (4)	75 (4)
Myalgie	28 (2)	86 (5)
Spasmes musculaires	13 (< 1)	68 (4)

**Tableau 14**  
**Manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % 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 = 1 744	N = 1 682
	N <sup>bre</sup> (%)	N <sup>bre</sup> (%)
Douleur osseuse	31 (2)	54 (3)
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	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 musculosquelettique	8 (< 1)	14 (< 1)
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)</b>		
Cancer du sein controlatéral	10 (< 1)	23 (1)
Léiomyome utérin	7 (< 1)	9 (< 1)
<b>Affections du système nerveux</b>		
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)
<b>Affections gravidiques, puerpérales et périnatales</b>		
Grossesse	11 (< 1)	22 (1)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Dépression	59 (3)	87 (5)
Insomnie	49 (3)	94 (6)
Anxiété	32 (2)	56 (3)
Trouble du sommeil	5 (< 1)	13 (< 1)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Dysurie	3 (< 1)	20 (1)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>		
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)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
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)

**Tableau 14**  
**Manifestations indésirables signalées chez  $\geq 1$  % 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 = 1 744	N = 1 682
	N <sup>bre</sup> (%)	N <sup>bre</sup> (%)
Asthme	7 (< 1)	9 (< 1)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
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)
Urticaire	4 (< 1)	13 (< 1)
Acné	3 (< 1)	17 (1)
<b>Affections vasculaires</b>		
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 le trastuzumab sur un an sont survenues dans les 365 premiers jours suivant la répartition aléatoire.

# Des manifestations indésirables graves de cellulite et d'érésipèle 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 le trastuzumab.

Au total, dans le groupe sous trastuzumab pendant 1 an, 124 patientes (7 %) ont mis fin à leur traitement par le 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.

Veillez consulter les tableaux [7](#) et [8](#) de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Cardiotoxicité et Cancer du sein au stade précoce pour plus de renseignements sur le temps médian écoulé avant le retour à la FEVG initiale et la stabilisation de la FEVG après un suivi médian de 8 ans dans l'essai HERA.

**Analyse conjointe – Étude B-31 du NSABP et étude N9831 du NCCTG  
(traitement adjuvant concomitant : utilisation du trastuzumab en association 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 Essais cliniques – Médicament biologique de référence). 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  $\geq 1$  % dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumées aux tableaux [15](#) et [16](#), respectivement.

<b>Tableau 15</b>						
<b>Manifestations indésirables (tous grades confondus)</b>						
<b>signalées à une fréquence <math>\geq 1</math> % dans l'étude B-31</b>						
<b>(analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T + H)</b>						
<b>selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
<b>Manifestation indésirable<sup>a</sup></b>	<b>AC→T (n = 885)</b>			<b>AC→T + H (n = 1 030)</b>		
	<b>Tous les grades</b>	<b>Grades 3-4</b>	<b>Grade 5</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grades 3-4</b>	<b>Grade 5</b>
<b>Allergie/immunologie</b>						
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 %)
<b>Sang/moelle osseuse</b>						
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 %)
<b>Cardiovasculaire (général)</b>						
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 %)

**Tableau 15**  
**Manifestations indésirables (tous grades confondus)**  
**signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude B-31**  
**(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 <sup>a</sup>	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1 030)		
	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
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 %)
Sueurs (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 %)
<b>Dermatologie/peau</b>						
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 due 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 – infectieuse	7 (0,8 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	8 (0,8 %)	(0,0 %)
<b>Endocrinien</b>						
Bouffées de chaleur/ bouffées vasomotrices	157 (17,7 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	197 (19,1 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Gastro-intestinal</b>						
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 %)
Altération du goût	13	(0,0 %)	(0,0 %)	25	(0,0 %)	(0,0 %)

**Tableau 15**  
**Manifestations indésirables (tous grades confondus)**  
**signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude B-31**  
**(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 <sup>a</sup>	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1 030)		
	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5	Tous les grades	Grades 3-4	Grade 5
(dysgueusie)	(1,5 %)			(2,4 %)		
Vomissements*	232 (26,2 %)	66 (7,5 %)	(0,0 %)	247 (24,0 %)	64 (6,2 %)	(0,0 %)
<b>Hémorragie</b>						
Saignement vaginal	4 (0,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	18 (1,8 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Hépatique</b>						
ASAT (transaminase glutamique oxaloacétique sérique)*	18 (2,0 %)	6 (0,7 %)	(0,0 %)	27 (2,6 %)	5 (0,5 %)	(0,0 %)
ALAT (transaminase glutamique pyruvique sérique)*	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 %)
<b>Lymphatique</b>						
Lymphatique	9 (1,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	25 (2,4 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Métabolique/laboratoire</b>						
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 %)
<b>Musculosquelettique</b>						
Articulations, muscles, os – autre	11 (1,2 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
<b>Neurologie</b>						
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	8	(0,0 %)	12	12	(0,0 %)

**Tableau 15**  
**Manifestations indésirables (tous grades confondus)**  
**signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude B-31**  
**(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 <sup>a</sup>	AC→T (n = 885)			AC→T + H (n = 1 030)		
	Tous les grades (0,9 %)	Grades 3-4 (0,9 %)	Grade 5	Tous les grades (1,2 %)	Grades 3-4 (1,2 %)	Grade 5
<b>Oculaire/visuel</b>						
Sécheresse oculaire	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 %)
<b>Douleur</b>						
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 %)
Douleur thoracique	14 (1,6 %)	4 (0,5 %)	(0,0 %)	36 (3,5 %)	4 (0,4 %)	(0,0 %)
Céphalées*	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 %)
<b>Pulmonaire</b>						
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 %)
<b>Rénal/génito-urinaire</b>						
Dysurie (miction douloureuse)	9 (1,0 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
Fréquence urinaire/ miction impérieuse	7 (0,8 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)	11 (1,1 %)	2 (0,2 %)	(0,0 %)
Vaginite (non due à une infection)	10 (1,1 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)	4 (0,4 %)	1 (0,1 %)	(0,0 %)
<b>Fonction sexuelle/reproductive</b>						
Menstruations irrégulières (changement 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 %)

<sup>a</sup> Terminologie des critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada

A = doxorubicine; ALAT = alanine transaminase; ASAT = aspartate aminotransférase; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; T = paclitaxel.

Remarque : Seules les manifestations de grades 3-5, les manifestations de grade 2 liées au traitement, la dysfonction ventriculaire gauche de grades 2-5 et la dyspnée de grades 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.

\* Le terme « manifestation indésirable » est décrit sur la fiche d'observation des manifestations indésirables.

<b>Tableau 16</b>						
<b>Manifestations indésirables (tous grades confondus)</b>						
<b>signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude N9831</b>						
<b>(analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T + H)</b>						
<b>selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
Manifestation indésirable <sup>a</sup>	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
<b>Allergie/immunologie</b>						
Réaction allergique*	9 (1,2 %)	9 (1,2 %)	(0,0 %)	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)	(0,0 %)
<b>Sang/moelle osseuse</b>						
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 %)
<b>Cardiovasculaire (arythmie)</b>						
Palpitations	12 (1,6 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	15 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Cardiovasculaire (général)</b>						
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 %)
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
Fatigue*	34 (4,4 %)	34 (4,4 %)	(0,0 %)	41 (4,2 %)	41 (4,2 %)	(0,0 %)
<b>Dermatologie/peau</b>						
Altérations unguéales*	50 (6,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	116 (12,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
<b>Gastro-intestinal</b>						
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 %)



<b>Tableau 16</b>						
<b>Manifestations indésirables (tous grades confondus)</b>						
<b>signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude N9831</b>						
<b>(analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous AC→T + H)</b>						
<b>selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
<b>Manifestation indésirable<sup>a</sup></b>	<b>AC→T (n = 766)</b>			<b>AC→T + H (n = 969)</b>		
	<b>Tous les grades</b>	<b>Grades 3-4</b>	<b>Grade 5</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grades 3-4</b>	<b>Grade 5</b>
<b>Infection/neutropénie fébrile</b>						
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 %)
<b>Métabolique/laboratoire</b>						
Hyperglycémie	14 (1,8 %)	14 (1,8 %)	(0,0 %)	9 (0,9 %)	9 (0,9 %)	(0,0 %)
<b>Neurologie</b>						
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 %)
<b>Douleur</b>						
Arthralgie (douleur articulaire)*	75 (9,8 %)	10 (1,3 %)	(0,0 %)	133 (13,7 %)	18 (1,9 %)	(0,0 %)
Douleur thoracique	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 %)
<b>Pulmonaire</b>						
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 %)

<sup>a</sup> Terminologie des critères de toxicité courants de l'Institut national du cancer du Canada

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide; H = trastuzumab; T = paclitaxel.

Remarque : Seules les toxicités hématologiques de grades 4 et 5 liées au traitement, les toxicités non hématologiques de grades 3-5, les toxicités cardiaques de grades 1-5 et l'arthralgie, la myalgie, les altérations unguéales, la neuropathie motrice et sensorielle de grades 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 grades 3-5 ont été relevées.

\* Le terme « manifestation indésirable » est décrit sur la fiche d'observation des manifestations indésirables.

## **Étude BCIRG-006**

### **(traitement adjuvant concomitant : utilisation du trastuzumab en association avec le docétaxel)**

Les manifestations indésirables selon la classification de NCI-CTC v 2.0 qui se sont produites à une fréquence ≥ 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](#)].

<b>Tableau 17</b>						
<b>Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
	<b>AC→T (n = 1 041)</b>		<b>AC→TH (n = 1 077)</b>		<b>TCH (n = 1 056)</b>	
<b>Terme des critères NCI-CTC</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>
<b>Allergie/immunologie</b>						
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, écoulement post-nasal)	83 (8,0 %)	(0,0 %)	138 (12,8 %)	(0,0 %)	97 (9,2 %)	(0,0 %)
<b>Audition/ouïe</b>						
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 %)
<b>Sang/moelle osseuse</b>						
Neutrophiles/granulocytes (NAN/NAG)	23 (2,2 %)	21 (2,0 %)	34 (3,2 %)	24 (2,2 %)	20 (1,9 %)	19 (1,8 %)
<b>Cardiovasculaire (général)</b>						
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 %)
<b>Cardiovasculaire (arythmie)</b>						
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 auriculaire/flutter)	11 (1,1 %)	5 (0,5 %)	8 (0,7 %)	4 (0,4 %)	10 (0,9 %)	5 (0,5 %)
<b>Symptômes constitutionnels</b>						
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 <sup>9</sup> /L)	144 (13,8 %)	2 (0,2 %)	170 (15,8 %)	5 (0,5 %)	115 (10,9 %)	6 (0,6 %)

<b>Tableau 17</b>						
<b>Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
	<b>AC→T (n = 1 041)</b>		<b>AC→TH (n = 1 077)</b>		<b>TCH (n = 1 056)</b>	
<b>Terme des critères NCI-CTC</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>
Rigidité/frissons	53 (5,1 %)	(0,0 %)	86 (8,0 %)	(0,0 %)	75 (7,1 %)	(0,0 %)
Sueurs (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 %)
<b>Dermatologie/peau</b>						
Alopécie	1 025 (98,5 %)	(0,0 %)	1 060 (98,4 %)	(0,0 %)	1 016 (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 de la peau	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 due 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 – infection	22 (2,1 %)	4 (0,4 %)	33 (3,1 %)	6 (0,6 %)	38 (3,6 %)	9 (0,9 %)
Plaie – sans infection	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	17 (1,6 %)	(0,0 %)
<b>Gastro-intestinal</b>						
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 %)

<b>Tableau 17</b>						
<b>Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
	<b>AC→T (n = 1 041)</b>		<b>AC→TH (n = 1 077)</b>		<b>TCH (n = 1 056)</b>	
<b>Terme des critères NCI-CTC</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>
Dysphagie, œsophagite, odynophagie (douleur à la déglutition)	45 (4,3 %)	2 (0,2 %)	45 (4,2 %)	(0,0 %)	37 (3,5 %)	1 (0,1 %)
Flatulences	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 %)
Odorat	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 %)
Altération 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 %)
<b>Hémorragie</b>						
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 %)
Saignement vaginal	34 (3,3 %)	2 (0,2 %)	24 (2,2 %)	2 (0,2 %)	24 (2,3 %)	1 (0,1 %)
<b>Endocrinien</b>						
Bouffées de chaleur/bouffées vasomotrices	356 (34,2 %)	1 (0,1 %)	379 (35,2 %)	2 (0,2 %)	349 (33,0 %)	(0,0 %)
<b>Infection/neutropénie fébrile</b>						
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 x 10 <sup>9</sup> /L, fièvre 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)	119 (11,4 %)	116 (11,1 %)	131 (12,2 %)	129 (12,0 %)	118 (11,2 %)	118 (11,2 %)

<b>Tableau 17</b>						
<b>Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
	<b>AC→T (n = 1 041)</b>		<b>AC→TH (n = 1 077)</b>		<b>TCH (n = 1 056)</b>	
<b>Terme des critères NCI-CTC</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>
documentée) avec neutropénie de grade 3 ou 4						
Infection – NAN inconnu	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 %)
<b>Lymphatique</b>						
Lymphatique	68 (6,5 %)	(0,0 %)	71 (6,6 %)	3 (0,3 %)	81 (7,7 %)	2 (0,2 %)
<b>Métabolique/laboratoire</b>						
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 %)
<b>Musculosquelettique</b>						
Faiblesse musculaire (non attribuable à la neuropathie)	36 (3,5 %)	2 (0,2 %)	36 (3,3 %)	3 (0,3 %)	30 (2,8 %)	(0,0 %)
<b>Neurologie</b>						
Trouble 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 %)
<b>Douleur</b>						
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 %)

<b>Tableau 17</b>						
<b>Manifestations indésirables survenues à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006 (suivi de 5 ans) selon la classification NCI-CTC v 2.0</b>						
	<b>AC→T (n = 1 041)</b>		<b>AC→TH (n = 1 077)</b>		<b>TCH (n = 1 056)</b>	
<b>Terme des critères NCI-CTC</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>
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 %)
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 %)
<b>Pulmonaire</b>						
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 %)
<b>Oculaire/visuel</b>						
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 trouble	35 (3,4 %)	(0,0 %)	51 (4,7 %)	2 (0,2 %)	55 (5,2 %)	(0,0 %)
<b>Rénal/génito-urinaire</b>						
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 due à une infection)	17 (1,6 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)
<b>Fonction sexuelle/reproductive</b>						
Menstruations irrégulières (changement par rapport au départ)	372 (35,7 %)	283 (27,2 %)	349 (32,4 %)	262 (24,3 %)	383 (36,3 %)	283 (26,8 %)

Terme des critères NCI-CTC	AC→T (n = 1 041)		AC→TH (n = 1 077)		TCH (n = 1 056)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
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, NAG = nombre absolu de granulocytes; NAN = numération absolue des neutrophiles.

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.

Terme COSTART	AC→T (n = 1 041)		AC→TH (n = 1 077)		TCH (n = 1 056)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
<b>Organisme entier</b>						
Blessure accidentelle	19 (1,8 %)	2 (0,2 %)	18 (1,7 %)	1 (0,1 %)	20 (1,9 %)	3 (0,3 %)
Douleur au dos	83 (8,0 %)	3 (0,3 %)	133 (12,3 %)	12 (1,1 %)	97 (9,2 %)	5 (0,5 %)
Douleur thoracique	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 %)
Douleur cervicale	14 (1,3 %)	1 (0,1 %)	13 (1,2 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Douleur	228 (21,9 %)	5 (0,5 %)	257 (23,9 %)	8 (0,7 %)	208 (19,7 %)	3 (0,3 %)
<b>Manifestations indésirables cardiaques (organisme entier)</b>						
Douleur thoracique	7 (0,7 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
<b>Manifestations indésirables cardiaques (appareil cardiovasculaire)</b>						
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 %)
<b>Appareil digestif</b>						
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 %)
Flatulences	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 %)
<b>Système hématologique ou lymphatique</b>						
Lymphœdème	21 (2,0 %)	(0,0 %)	23 (2,1 %)	1 (0,1 %)	28 (2,7 %)	(0,0 %)

<b>Tableau 18</b>						
<b>Manifestations indésirables (tous grades confondus)</b>						
<b>survenues à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude BCIRG-006</b>						
<b>(suivi de 5 ans) selon la classification COSTART</b>						
<b>Terme COSTART</b>	<b>AC→T (n = 1 041)</b>		<b>AC→TH (n = 1 077)</b>		<b>TCH (n = 1 056)</b>	
	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>	<b>Tous les grades</b>	<b>Grade 3 ou 4</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
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 %)
<b>Appareil musculosquelettique</b>						
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 %)
<b>Système nerveux</b>						
Hypertonie	6 (0,6 %)	(0,0 %)	11 (1,0 %)	(0,0 %)	16 (1,5 %)	(0,0 %)
Crampes aux 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 %)
<b>Appareil respiratoire</b>						
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 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>						
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 %)
Atteinte unguéale	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 %)
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 %)
<b>Organes des sens</b>						
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 %)
<b>Appareil urogénital</b>						
Douleur au sein	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 ONTRUZANT (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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



<b>Tableau 19</b>	
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence <math>\geq 1</math> % dans l'étude H0649g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie au cours de l'étude)</b>	
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
<b>Organisme entier</b>	
Hypertrophie abdominale	3 (1,4 %)
Douleur abdominale	47 (22,1 %)
Blessure accidentelle	12 (5,6 %)
Réaction allergique	4 (1,9 %)
Ascite	9 (4,2 %)
Asthénie	100 (46,9 %)
Douleur au dos	44 (20,7 %)
Carcinome	9 (4,2 %)
Cellulite	3 (1,4 %)
Douleur thoracique	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 %)
Trouble des muqueuses	4 (1,9 %)
Douleur cervicale	11 (5,2 %)
Néoplasie	4 (1,9 %)
Douleur	105 (49,3 %)
Douleurs pelviennes	8 (3,8 %)
Procédure	4 (1,9 %)
Septicémie	3 (1,4 %)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	
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 %)
Affection vasculaire	8 (3,8 %)
Vasodilatation	16 (7,5 %)
<b>Appareil digestif</b>	
Anorexie	28 (13,1 %)
Constipation	27 (12,7 %)
Diarrhée	57 (26,8 %)
Sécheresse de la bouche	6 (2,8 %)

<b>Tableau 19</b>	
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence <math>\geq 1</math> % dans l'étude H0649g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie au cours de l'étude)</b>	
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
Dyspepsie	17 (8,0 %)
Dysphagie	5 (2,3 %)
Flatulences	10 (4,7 %)
Gastro-entérite	3 (1,4 %)
Affection gastro-intestinale	4 (1,9 %)
Insuffisance hépatique	4 (1,9 %)
Jaunisse	6 (2,8 %)
Sensibilité hépatique	7 (3,3 %)
Ulcère buccal	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 %)
<b>Sang et lymph</b>	
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 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Déshydratation	5 (2,3 %)
Œdème	17 (8,0 %)
Hypercalcémie	3 (1,4 %)
Hypokaliémie	8 (3,8 %)
Hypomagnésémie	3 (1,4 %)
Œdème périphérique	21 (9,9 %)
Augmentation de l'ALAT	3 (1,4 %)
Gain de poids	4 (1,9 %)
Perte de poids	7 (3,3 %)
<b>Appareil musculosquelettique</b>	
Arthralgie	13 (6,1 %)
Douleur osseuse	18 (8,5 %)
Trouble articulaire	3 (1,4 %)
Crampes aux jambes	14 (6,6 %)
Myalgie	16 (7,5 %)
Myasthénie	6 (2,8 %)
<b>Système nerveux</b>	
Démarche anormale	5 (2,3 %)
Amnésie	3 (1,4 %)
Anxiété	28 (13,1 %)
Paresthésie périlabiale	3 (1,4 %)
Confusion	4 (1,9 %)
Convulsion	4 (1,9 %)
Dépression	16 (7,5 %)
Étourdissements	28 (13,1 %)

<b>Tableau 19</b>	
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence <math>\geq 1</math> % dans l'étude H0649g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie au cours de l'étude)</b>	
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
Hypertonie	9 (4,2 %)
Insomnie	35 (16,4 %)
Nervosité	6 (2,8 %)
Neuropathie	4 (1,9 %)
Paralysie	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 %)
<b>Appareil respiratoire</b>	
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 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>	
Acné	4 (1,9 %)
Alopécie	3 (1,4 %)
Sécheresse de la peau	4 (1,9 %)
Herpes simplex	5 (2,3 %)
Zona	4 (1,9 %)
Atteinte unguéale	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 %)
<b>Organes des sens</b>	
Vision anormale	3 (1,4 %)
Amblyopie	9 (4,2 %)
Conjonctivite	5 (2,3 %)
Diplopie	4 (1,9 %)
Trouble auditif	5 (2,3 %)
Douleur dans l'oreille	5 (2,3 %)
Altération du goût	5 (2,3 %)

<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Monothérapie (n = 213)</b>
<b>Appareil urogénital</b>	
Carcinome mammaire	11 (5,2 %)
Douleur au sein	15 (7,0 %)
Dysurie	8 (3,8 %)
Hématurie	3 (1,4 %)
Fréquence urinaire	7 (3,3 %)
Infections des voies urinaires	7 (3,3 %)
Vaginite	4 (1,9 %)

<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
<b>Organisme entier</b>				
Hypertrophie abdominale	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur abdominale	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 %)
Douleur au dos	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 %)
Douleur thoracique	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 %)
Affection du système immunitaire	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 %)

<b>Tableau 20</b>				
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)</b>				
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
Hémorragie au point d'injection	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
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 %)
Le syndrome	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 %)
Douleur cervicale	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 %)
Douleur	82 (57,3 %)	56 (41,5 %)	55 (60,4 %)	58 (61,1 %)
Douleurs pelviennes	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 %)
Septicémie	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 cérébrovasculaire	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	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)

**Tableau 20**  
**Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g**  
**(jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)**

<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
l'électrocardiogramme				
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 %)
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 %)
Affection 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 %)
<b>Appareil digestif</b>				
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 de la bouche	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	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)

**Tableau 20**  
**Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g**  
**(jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)**

Manifestation indésirable	Trastuzumab + AC (N = 143)	AC seul (N = 135)	Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)	Paclitaxel seul (N = 95)
œsophagienne				
Ulcère œsophagien	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)
Œsophagite	2 (1,4 %)	8 (5,9 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Fécalome	(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 %)
Affection gastro-intestinale	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 %)
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 des 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 %)
Ulcère buccal	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 %)

<b>Tableau 20</b>				
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)</b>				
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 ulcérate	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	2 (2,1 %)
Vomissements	76 (53,1 %)	66 (48,9 %)	34 (37,4 %)	27 (28,4 %)
<b>Système endocrinien</b>				
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 %)
<b>Sang et lymph</b>				
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 %)
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 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
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 %)



**Tableau 20**  
**Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g**  
**(jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)**

<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 non protéique	(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 l'ASAT	(0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (2,2 %)	3 (3,2 %)
Augmentation de l'ALAT	(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 %)
<b>Musculosquelettique</b>				
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 %)
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 aux 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 %)

<b>Tableau 20</b>				
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)</b>				
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 %)
<b>Système nerveux</b>				
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 péribuccale	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 %)
Hypokinésie	(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 %)

<b>Tableau 20</b>				
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)</b>				
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 %)
Augmentation des réflexes	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Trouble 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 %)
<b>Appareil respiratoire</b>				
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 %)
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Acné	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	10 (11,0 %)	3 (3,2 %)

**Tableau 20**  
**Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g**  
**(jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)**

<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 de la peau	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 %)
Furunculose	(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 %)
Éruption maculopapuleuse	2 (1,4 %)	3 (2,2 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Mélanose	1 (0,7 %)	(0,0 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Atteinte unguéale	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 de la peau	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 %)
<b>Organes des sens</b>				
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 auditif	2 (1,4 %)	2 (1,5 %)	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)
Douleur dans l'oreille	4 (2,8 %)	1 (0,7 %)	3 (3,3 %)	1 (1,1 %)
Affection oculaire	1 (0,7 %)	2 (1,5 %)	(0,0 %)	(0,0 %)
Hémorragie oculaire	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)

<b>Tableau 20</b>				
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)</b>				
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 %)
Altération 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 visuel	1 (0,7 %)	(0,0 %)	3 (3,3 %)	(0,0 %)
Trouble du corps vitré	2 (1,4 %)	(0,0 %)	1 (1,1 %)	(0,0 %)
<b>Appareil urogénital</b>				
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 %)
Douleur au sein	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 %)

<b>Tableau 20</b>				
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude H0648g (jusqu'à la première occurrence de progression de la maladie pendant l'étude)</b>				
<b>Manifestation indésirable</b>	<b>Trastuzumab + AC (N = 143)</b>	<b>AC seul (N = 135)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (N = 91)</b>	<b>Paclitaxel seul (N = 95)</b>
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 %)

A = doxorubicine; C = cyclophosphamide.

### Autres manifestations indésirables graves

Les manifestations indésirables graves ci-dessous se sont produites chez au moins un des 958 patients traités par le trastuzumab dans les essais cliniques sur le CSM menés avant l'approbation de mise en marché.

**Appareil cardiovasculaire** : accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, cardiomyopathie, choc, embolie pulmonaire, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, hémorragie, hypotension, insuffisance cardiaque, syncope, tachycardie supraventriculaire, thrombophlébite, thrombophlébite profonde, thrombose, trouble cardiovasculaire, trouble vasculaire

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

**Appareil musculosquelettique** : fracture pathologique, myopathie, nécrose osseuse

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

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

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

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

**Peau** : sécheresse de la peau, ulcère cutané, zona

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

**Système endocrinien** : hypothyroïdie

**Système nerveux** : ataxie, confusion, convulsion, grand mal, néoplasie du SNC, pensées anormales, réaction maniaque

**Troubles du métabolisme** : bilirubinémie, hypercalcémie, hypoglycémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, perte de poids, retard de croissance

Avant d'administrer ONTRUZANT en association avec PERJETA (pertuzumab) et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

### Cancer gastrique métastatique

L'étude ToGA (BO18255) était une étude de phase III, avec répartition aléatoire, ouverte et multicentrique comparant le trastuzumab en association avec une fluoropyrimidine et le cisplatine à la chimiothérapie seule chez des 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 manifestations indésirables qui se sont produites à une fréquence supérieure ou égale à 1 % dans l'étude ToGA (BO18255) sont présentées au [tableau 21](#).

<b>Tableau 21</b>		
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence <math>\geq</math> 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)</b>		
	<b>Fluoropyrimidine/cisplatine (FP)</b> <b>N = 290</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H + FP)</b> <b>N = 294</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
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)
<b>Affections cardiaques</b>		
Palpitations	2 (< 1)	6 (2)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Surdité	1 (< 1)	8 (3)
<b>Affections oculaires</b>		
Larmoiement accru	2 (< 1)	5 (2)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
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)
Douleur abdominale	42 (14)	46 (16)
Douleur abdominale	15 (5)	27 (9)

<b>Tableau 21</b>		
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence <math>\geq 1</math> % dans l'étude ToGA (BO18255)</b>		
	<b>Fluoropyrimidine/cisplatine (FP)</b> <b>N = 290</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H + FP)</b> <b>N = 294</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
supérieure		
Dyspepsie	16 (6)	18 (6)
Hémorroïdes	3 (1)	5 (2)
Gêne abdominale	3 (1)	3 (1)
Sécheresse de la bouche	2 (< 1)	4 (1)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
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)
Douleur thoracique	4 (1)	8 (3)
Malaise	6 (2)	6 (2)
Douleur	4 (1)	5 (2)
Réaction liée à la perfusion	-	3 (1)
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
Anomalie de la fonction hépatique	3 (1)	3 (1)
<b>Infections et infestations</b>		
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)
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité	3 (1)	6 (2)
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>		
Contusion	2 (< 1)	3 (1)
<b>Investigations</b>		
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)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	133 (46)	135 (46)
Hyperkaliémie	3 (1)	-



<b>Tableau 21</b>		
<b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)</b>		
	<b>Fluoropyrimidine/cisplatine (FP)</b> <b>N = 290</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H + FP)</b> <b>N = 294</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur au dos	15 (5)	12 (4)
Douleur aux extrémités	7 (2)	4 (1)
Arthralgie	2 (< 1)	7 (2)
Douleurs musculosquelettiques	4 (1)	5 (2)
Myalgie	3 (1)	4 (1)
Faiblesse musculaire	3 (1)	2 (< 1)
Spasmes musculaires	1 (< 1)	3 (1)
Douleur thoracique d'origine musculosquelettique	3 (1)	1 (< 1)
Douleur cervicale	1 (< 1)	3 (1)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	28 (10)	31 (11)
Neuropathie sensorielle périphérique	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)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
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)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	17 (6)	19 (6)
Dyspnée	16 (6)	9 (3)
Épistaxis	9 (3)	13 (4)
Rhinorrhée	2 (< 1)	6 (2)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	20 (7)	24 (8)
Dépression	5 (2)	4 (1)
Anxiété	5 (2)	3 (1)
Trouble du sommeil	3 (1)	2 (< 1)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	64 (22)	75 (26)
Alopécie	27 (9)	32 (11)
Éruption cutanée	12 (4)	16 (5)
Atteinte unguéale	6 (2)	13 (4)
Sécheresse de la peau	4 (1)	10 (3)

<b>Tableau 21</b> <b>Manifestations indésirables signalées à une fréquence ≥ 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)</b>		
	<b>Fluoropyrimidine/cisplatine (FP)</b> <b>N = 290</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>	<b>Trastuzumab/fluoropyrimidine/cisplatine (H + FP)</b> <b>N = 294</b> <b>N<sup>bre</sup> (%)</b>
Prurit	3 (1)	8 (3)
Urticaire	3 (1)	3 (1)
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	7 (2)	11 (4)
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 ToGA (BO18255), la valeur de la FEVG médiane était, au moment de la sélection, de 64 % (extrêmes : 48 et 90 %) dans le groupe FP et de 65 % (extrêmes : 50 et 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 le trastuzumab dont la diminution de la VEFV a coïncidé avec l'insuffisance cardiaque.

<b>Tableau 22</b> <b>Résumé des variations de la FEVG par rapport aux valeurs initiales dans l'étude ToGA (BO18255)</b>		
<b>Diminution de la FEVG : valeur la plus basse après la sélection</b>	<b>FP/cisplatine (N = 290)</b> <b>(% des patients dans chaque groupe de traitement)</b>	<b>Trastuzumab/FP/cisplatine (N = 294)</b> <b>(% des patients dans chaque groupe de traitement)</b>
* Diminution de 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 ≥ 50 %	11,8 %	16,5 %

\* Ne comprend que les patients 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, n = 237).

<b>Tableau 23</b> <b>Manifestations indésirables cardiaques dans l'étude ToGA (BO18255)</b>		
	<b>FP/cisplatine (N = 290)</b> <b>(% des patients dans chaque groupe de traitement)</b>	<b>Trastuzumab/FP/cisplatine (N = 294)</b> <b>(% des patients dans chaque groupe de traitement)</b>

Nombre total de manifestations indésirables cardiaques	6 %	6 %
MI de grade ≥ 3 selon les critères NCI-CTC v.3.0	* 3 %	** 1 %

\* 9 patients ayant présenté 9 manifestations.

\*\* 4 patients 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 4<sup>ii</sup> (selon l'OMS) a été observée chez 63 % des patients traités par le trastuzumab et une association anthracycline-cyclophosphamide, comparativement à 62 % des patients traités par une association anthracycline-cyclophosphamide sans le trastuzumab. Il y a eu une augmentation de l'hématotoxicité de grade 3 ou 4 (OMS) chez les patients traités par l'association trastuzumab-paclitaxel, comparativement aux patients ayant reçu seulement le paclitaxel (34 % vs 21 %).

Lors d'un essai randomisé et contrôlé mené auprès de patients atteints de CSM après la commercialisation, le taux d'hématotoxicité était plus élevé chez les patients recevant le trastuzumab et le docétaxel que chez ceux 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 patients traités par le trastuzumab et le docétaxel que chez ceux traités uniquement par le docétaxel (23 % vs 17 %, voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

<sup>ii</sup> 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 (1 000/mm<sup>3</sup>) = 1,0-1,9; granulocytes (1 000/mm<sup>3</sup>) = 0,5-0,9; plaquettes (1 000/mm<sup>3</sup>) = 25-49.

Hématotoxicité de grade 4 selon l'OMS : hémoglobine = < 6,5 g/100 mL, < 65 g/L, < 4,0 mmol/L; leucocytes (1 000/mm<sup>3</sup>) = < 1,0; granulocytes (1 000/mm<sup>3</sup>) = < 0,5; plaquettes (1 000/mm<sup>3</sup>) = < 25.

### 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 le 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 du 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 grades 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab plus chimiothérapie et chimiothérapie seule (3,2 % vs 3,1 %). L'incidence de leucopénie de grades 3 à 5 était plus faible chez les patientes du groupe trastuzumab plus chimiothérapie que chez celles du groupe chimiothérapie seule (10,0 % vs 10,7 %).

Dans l'étude N9831, l'incidence d'anémie de grades 3 à 5 était comparable entre les groupes trastuzumab plus chimiothérapie et chimiothérapie seule (0,2 % vs 0,0 %). L'incidence de leucopénie de grades 3 à 5 était supérieure chez les patientes du groupe trastuzumab plus 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 plus 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 plus 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 plus 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 plus 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 plus 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 plus 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 plus chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie (grades 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 plus

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 plus chimiothérapie, comparativement à celles du groupe chimiothérapie seule. L'incidence de neutropénie (grades 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 plus 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 plus 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 plus 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 plus 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 du 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 avec répartition aléatoire 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 patients recevant le trastuzumab en association avec la chimiothérapie.

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur 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 telles l'anaphylaxie et les manifestations pulmonaires**

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

L'incidence de réactions allergiques (chimiothérapie seule vs trastuzumab plus 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 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 plus 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 plus chimiothérapie. Une seule de ces patientes a effectivement reçu le 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 pneumonite/des infiltrats pulmonaires chez 20 patientes ayant participé à un des essais sur le traitement adjuvant. Douze de ces 20 patientes avaient reçu le trastuzumab plus chimiothérapie. L'étiologie de la pneumonite/des infiltrats pulmonaires était l'hypersensibilité possible/la 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 le 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 pneumonite/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 le 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 patients du groupe trastuzumab plus chimiothérapie, comparativement à ceux 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 sévères 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, de 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 plus 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 plus chimiothérapie vs 2,9 % de celles du groupe chimiothérapie seule.

L'incidence de manifestations indésirables thrombotiques était aussi supérieure chez les patients recevant le 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 grades 3-5 selon la classification NCI-CTC (v 2.0) (2,5 % vs 2,6 % [B-31]), de diarrhée de grades 3-5 selon la classification NCI-CTC (3,4 % vs 0,7 % [N9831]) et de diarrhée de grades 1-4 (7 % vs 1 % [HERA]) était supérieure chez les patientes recevant le trastuzumab, comparativement aux témoins. Dans l'étude BCIRG-006, l'incidence de diarrhée de grades 3-4 (5,6 % AC-TH, 5,4 % TCH vs 3,1 % AC-T) et de grades 1-4 était supérieure (51 % AC-TH, 63 % TCH vs 43 % AC-T) chez les femmes recevant le trastuzumab.

Chez les patients recevant le 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 patients recevant le trastuzumab en association avec la chimiothérapie.

Dans l'étude ToGA (BO18255), 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 sévérité CTCAE du NCI (v 3.0), le pourcentage de patients ayant présenté une diarrhée de grade  $\geq 3$  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 mené auprès de patients atteints de CSM, l'incidence d'hépatotoxicité de grade 3 ou 4<sup>iii</sup> (selon l'OMS) a été de 6 % chez les patients traités par le trastuzumab plus anthracycline et cyclophosphamide, comparativement à 8 % dans le groupe anthracycline-cyclophosphamide sans le trastuzumab. L'hépatotoxicité a été moins fréquente avec l'association trastuzumab-paclitaxel qu'avec le paclitaxel (7 % vs 15 %).

<sup>iii</sup> Hépatotoxicité de grade 3 selon l'OMS : bilirubine =  $5,1-10 \times N$ ; transaminases (ASAT/ALAT) =  $5,1-10 \times N$ ; phosphatase alcaline =  $5,1-10 \times N$ , où N est la limite supérieure de la normale chez la population à l'étude.

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

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

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 grades 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).

Les fréquences d'augmentation de grades 3 et 4 de la créatinine sérique signalée dans chaque étude sont indiquées, par traitement, au [tableau 24](#).

Étude	Groupe de traitement		Augmentation de grades 3 et 4 de la créatinine sérique	
	Schéma thérapeutique	N	N	%
HERA	observation seulement	1 708	0	0,0
	Trastuzumab pendant 1 an	1 678	0	0,0
NSABP B-31	AC→T	885	1	0,1
	AC→TH	1 030	0	0,0
NCCTG N9831	AC→T	766	0	0,0
	AC→TH	969	0	0,0
BCIRG-006	AC→T	1 041	6	0,6
	AC→TH	1 077	3	0,3
	TCH	1 056	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 était plus fréquente chez les patients recevant le 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 le trastuzumab, comparativement à < 1 % des patients dans le groupe de chimiothérapie seule.

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Dans l'étude ToGA (BO18255) sur le cancer gastrique métastatique, le pourcentage total de patients ayant présenté une manifestation indésirable de grade ≥ 3 dans la catégorie des troubles hématologiques et lymphatiques de la classification NCI-CTC v 3.0 était de 38 % dans le groupe FP et de 40 % dans le groupe FP + H.

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



### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

#### Cancer du sein au stade précoce

Liste des manifestations indésirables survenues à une fréquence < 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, 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 – autre, 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

**Endocrinien** : endocrinien – autre, féminisation de l'homme, hypothyroïdie, syndrome d'antidiurèse inappropriée

**Gastro-intestinal** : colite, ulcère duodéal, dysphagie, dysphagie – œsophagienne, flatulences, ulcère gastrique, gastrite, sécheresse buccale, mucosite attribuable aux radiations, pancréatite, rectite, 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

**Musculosquelettique** : 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, tremblements, vertiges

**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), pneumonite/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, rénal/génito-urinaire – autre, obstruction urétérale

**Fonction sexuelle/reproductive** : libido, fonction sexuelle/reproductive – autre

\* Terme consigné sur la fiche d'observation des manifestations indésirables.

### **Liste des manifestations indésirables survenues à une fréquence < 1 % dans l'étude N9831 (analyse finale après un suivi médian de 8,1 ans dans le groupe sous 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 mains-pieds, réaction au point d'injection, photosensibilité, dermatite attribuable aux radiations, éruption cutanée/desquamation, peau – autre, plaie – infectieux

**Endocrinien** : endocrinien – 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

**Hépatique** : ASAT, ALAT

**Lymphatique** : lymphatique\*

**Métabolique/laboratoire** : hypoglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie

**Musculosquelettique** : 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, fréquence urinaire/miction impérieuse

**Fonction sexuelle/reproductive** : menstruations irrégulières (changement par rapport au départ)

\* Terme consigné sur la fiche d'observation des manifestations indésirables.

### **Liste des manifestations indésirables survenues à une fréquence < 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 du SNC, hypertension, hypotension, phlébite (superficielle), thrombose/embolie, ischémie cardiaque/infarctus, œdème, myocardite

**Cardiovasculaire (arythmie)** : tachycardie sinusale, épisode vasovagal, anomalie de la conduction/bloc atrioventriculaire, 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, ASAT, ALAT

**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

**Musculosquelettique** : arthrite, myosite (inflammation/lésion musculaire)

**Neurologie** : arachnoïdite/méningisme/radiculite, ataxie (incoordination), niveau de conscience diminué, 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

**Douleur** : dysménorrhée, dyspareunie, douleur attribuable aux radiations, douleur pelvienne, douleur pleurétique, rectale ou périmrectale (proctalgie), douleur thoracique (non cardiaque et non pleurétique)

**Pulmonaire** : apnée, VEMS, hoquet, épanchement pleural (non malin), fibrose pulmonaire, pneumonite/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 lié à une cause alimentaire ou physiologique (p. ex., bilirubine, urine concentrée, hématurie)

### **Liste des manifestations indésirables survenues à une fréquence < 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, ascite, 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

**Effets 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, palpitations, 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, éructations, 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, rectite, hémorragie rectale, sialadénite, atonie de l'estomac, stomatite, décoloration 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 lymph** : anémie aplasique, ecchymose, hémolyse, anémie hypochromique, leucopénie, lymphadénopathie, anémie macrocytique, trouble myéloprolifératif, pancytopénie, 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, hypoprotéïnémie, hypovolémie, augmentation de la lactico-déshydrogénase, dépôts de graisses dans le foie, alcalose respiratoire, soif, urémie, perte de poids

**Appareil musculosquelettique** : 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, hypokinésie, 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, atélectasie, 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 pileux, zona, hirsutisme, ichthyose, éruption maculopapuleuse, psoriasis, éruption pustuleuse, néoplasie cutanée bénigne, carcinome cutané, décoloration cutanée, granulome cutané, hypertrophie cutanée, nodule cutané, ulcère cutané, transpiration, érythème vésiculobulleux

**Organes des sens** : anomalie de l'accommodation, blépharite, cécité, œdème conjonctival,

lésion cornéenne, surdité, trouble auditif, paralysie extra-oculaire, trouble oculaire, hémorrhagie 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 urogénital** : 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, o d me génital, anomalie de la fonction rénale, douleur rénale, mastite, ménopause, m norrhagie, trouble menstruel, métrorrhagie, nycturie, oligurie, trouble ovarien, polyurie, rupture utérine, néphropathie toxique, grossesse non planifiée, urétrite, pollakiurie, incontinence urinaire, trouble des voies urinaires, infection des voies urinaires, anomalie des urines, trouble utérin, hypertrophie des léiomyomes utérins, hémorrhagie utérine, néoplasie utérine, hémorrhagie vaginale, candidose vaginale, vaginite, trouble vulvovaginal, vulvovaginite

### **Cancer gastrique métastatique**

#### **Liste de manifestations indésirables survenues à une fréquence < 1 % dans l'étude ToGA (BO18255)**

**Affections cardiaques** : arythmie, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche

**Affections oculaires** : sécheresse oculaire

**Affections gastro-intestinales** : douleurs abdominales inférieures, hémorrhagie des h morro ides, gonflement des lèvres

**Organisme entier et point d'injection** : maladie pseudo-grippale, trouble des muqueuses

**Affections hépatobiliaires** : insuffisance hépatique, hépatite toxique, hépatotoxicité, ictère

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

** preuves de laboratoire** : augmentation du taux d'alanine-aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, augmentation du taux de phosphatase alcaline sanguine, augmentation du taux de lactico-déshydrogénase sanguin, augmentation du taux de potassium sanguin, 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 du métabolisme et de la nutrition** : baisse de l'appétit, rétention liquidienne

**Affections musculosquelettiques et systémiques** : arthrite, gonflement articulaire

**Affections du système nerveux** : neurotoxicité, parésie, somnolence, neuropathie toxique

**Troubles rénaux et urinaires** : troubles rénaux

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : syndrome de détresse respiratoire aiguë, hypoxie, o d me pharyngé, épanchement pleural, pneumonite

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : acné, dermatite, érythème, hyperhidrose, éruption cutanée maculaire, éruption papuleuse, éruption prurigineuse

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

<b>Tableau 26</b>	
<b>Manifestations indésirables survenues après la commercialisation</b>	
<b>Classe par système et organe</b>	<b>Manifestation indésirable</b>
Infections et infestations	Cystite

<b>Tableau 26</b>	
<b>Manifestations indésirables survenues après la commercialisation</b>	
<b>Classe par système et organe</b>	<b>Manifestation indésirable</b>
	Septicémie neutropénique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hypoprothrombinémie Thrombopénie immunitaire
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde Réaction anaphylactique Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale
Affections oculaires	Madarosis
Affections cardiaques	Choc cardiogénique
	Tachycardie
	Épanchement péricardique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	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	
Affections hépatobiliaires	Lésion hépatocellulaire
Affections du rein et des voies urinaires	Glomérulonéphrite
	Insuffisance rénale
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Hypoplasie pulmonaire
	Hypoplasie rénale
	Oligoamnios

### Manifestations indésirables

Le [tableau 27](#), ci-dessous, décrit les manifestations indésirables signalées chez les patients ayant reçu le trastuzumab.

<b>Tableau 27</b>	
<b>Manifestations indésirables</b>	
<b>Classe par système et organe</b>	<b>Manifestation indésirable</b>
	Méningite
	Bronchite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucémie
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie
	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	Pensées anormales
Affections du système nerveux	Troubles vasculaires cérébraux
	Léthargie
	Coma
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Hoquet
	Dyspnée d'effort
Affections gastro-intestinales	Gastrite
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique

<b>Tableau 27</b>	
<b>Manifestations indésirables</b>	
<b>Classe par système et organe</b>	<b>Manifestation indésirable</b>
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs musculosquelettiques
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs mammaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gêne thoracique

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

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

Une étude de pharmacocinétique de population a été réalisée avec les données des études de phases I, II et III (études pivots) 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 ONTRUZANT en association avec PERJETA (pertuzumab) et le docétaxel, veuillez consulter les monographies respectives de ces agents pour plus de renseignements à leur sujet.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 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 structurellement 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* chromogénique (CISH) ont montré une grande variation de positivité de HER2 allant de 6,8 % à 34,0 % pour l'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 patients dont la tumeur surexprime HER2 ont une survie sans maladie plus courte que les patients 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. Remarque : Jusqu'à présent, seules les données obtenues par la méthode de coloration immunohistochimique sont applicables au traitement avec 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. *In vitro*, la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps induite par le trastuzumab vise les cellules cancéreuses surexprimant HER2 de préférence aux cellules cancéreuses qui ne surexpriment pas HER2.

### 10.3 Pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique du trastuzumab chez des patients atteints 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 phases I, II et III (études marquantes) 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. 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 correspondante de 28,5 jours (IC à 95 % : 25,5 à 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 estimées 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 à 28 semaines), valeur estimée en multipliant par 6 la demi-vie d'élimination terminale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#), [Cardiotoxicité](#)).

Chez des patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce, à qui l'on a administré le trastuzumab à raison d'une dose d'attaque initiale 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 patients atteints d'un CSM.

<b>Tableau 28</b>	
<b>Résumé des paramètres de pharmacocinétique du trastuzumab chez les patients l'ayant pris pendant un an (population échantillonnée de l'analyse de pharmacocinétique)</b>	
<b>Paramètre de pharmacocinétique</b>	<b>Cycle 18</b>
	<b>(trastuzumab pendant un an)</b>
	<b>Moyenne ± É.T. (n)</b>
<b>C<sub>max</sub> (mcg/mL)</b>	225 ± 30 (30)
<b>Concentration – Jour 21* (mcg/mL)</b>	68,9 ± 14 (28)
<b>Concentration – Jour 42 (mcg/mL)</b>	30,7 ± 14 (28)
<b>ASC<sub>0-21 j</sub> (jour·mcg/mL)</b>	2 260 ± 340 (28)
<b>ASC<sub>0-42 j</sub> (jour·mcg/mL)</b>	3 270 ± 560 (28)
<b>Demi-vie (jour)</b>	18,8 ± 7,2 (29)

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

Des concentrations mesurables du domaine extracellulaire circulant du récepteur HER2 (antigène soluble) sont présentes dans le sérum de certains patients dont la tumeur surexprime la protéine HER2. Les patients 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 patients 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 en bonne et due forme sur les interactions n'a été effectuée.

### **Cancer gastrique métastatique**

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 toutes les trois semaines à raison d'une dose d'attaque de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 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 1 030 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 d'un cancer gastrique métastatique est supérieure à celle que l'on observe chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, ce qui donne lieu à une ASC, à une  $C_{max}$  et à une  $C_{min}$  à l'état d'équilibre inférieures.

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 (sur le cancer du sein métastatique). 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 et états pathologiques particuliers**

Aucune étude pharmacocinétique détaillée n'a été réalisée chez des personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Les fioles d'ONTRUZANT (trastuzumab) sont stables à une température de 2 à 8 °C avant la reconstitution. Chaque fiole de 440 mg d'ONTRUZANT reconstituée à l'aide d'eau bactériostatique pour injection (fournie), contenant de l'alcool benzylique à 1,1 %, est stable pendant 28 jours si elle est réfrigérée à une température de 2 à 8 °C et que la solution est conservée pour usage multiple. Jeter toute portion inutilisée de la solution reconstituée après 28 jours. Si la solution d'ONTRUZANT à 440 mg ou 150 mg 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 d'ONTRUZANT reconstituée.**

La solution d'ONTRUZANT pour perfusion diluée dans des sacs de chlorure de polyvinyle, de polyéthylène ou de polypropylène contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP s'est révélée stable jusqu'à 24 heures avant l'utilisation à des températures maximales de 30 °C. Cependant, comme le produit n'est pas destiné à être entreposé après dilution, à moins que la dilution ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, les solutions reconstituées et diluées doivent être conservées au réfrigérateur (2 à 8 °C). Sur le plan microbiologique, la solution d'ONTRUZANT pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la responsabilité de la durée et des conditions d'entreposage en cours d'utilisation incombe à l'utilisateur.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

### **Élimination des seringues et des objets pointus**

Il faut suivre à la lettre les directives qui suivent pour la manipulation et l'élimination des seringues et d'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).
- Adhérez aux exigences de votre localité pour l'élimination du contenant lorsqu'il est plein ou des déchets.

### **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.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : trastuzumab

Nom chimique : anticorps monoclonal humanisé anti-HER2

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$   
ONTRUZANT a une masse moléculaire d'environ  
148 kilodaltons (kDa).

Formule de structure : ONTRUZANT est formé de 1 328 acides aminés.

#### Séquence d'acides aminés d'ONTRUZANT – Chaîne(s) légère(s)

1	DIQMTQSPSS	LSASVGDRTV	ITCRASQDVN	TAVAWYQQKP	GKAPKLLIYS
51	ASFLYSGVPS	RFSGSRSGTD	FTLTISSLQP	EDFATYYCQQ	HYTTPPTFGQ
101	GTKVEIKRTV	<u>AAPSVFIFPP</u>	<u>SDEQLKSGTA</u>	<u>SVVCLLNNFY</u>	<u>PREAKVQWKV</u>
151	<u>DNALQSGNSQ</u>	<u>ESVTEQDSKD</u>	<u>STYLSLSTLT</u>	<u>LSKADYEKHK</u>	<u>VYACEVTHQG</u>
201	<u>LSSPVTKSFN</u>	<u>RGEC</u>			

Région variable : lettres normales

Région constante : **lettres soulignées et en caractères gras**

#### Séquence d'acides aminés d'ONTRUZANT – Chaîne(s) lourde(s)

1	EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFNIK	DTYIHWVRQA	PGKGLEWVAR
51	IYPTNGYTRY	ADSVKGRFTI	SADTSKNTAY	LQMNSLRAED	TAVYYCSRWG
101	GDGFYAMDYW	GQGTLVTVSS	<u>ASTKGPSVFP</u>	<u>LAPSSKSTSG</u>	<u>GTAALGCLVK</u>
151	<u>DYFPEPVTVS</u>	<u>WNSGALTSGV</u>	<u>HTFPAVLQSS</u>	<u>GLYSLSSVVT</u>	<u>VPSSSLGTQT</u>
201	<u>YICNVNHKPS</u>	<u>NTKVDKKVEP</u>	<u>KSCDKTHTCP</u>	<u>PCPAPELLGG</u>	<u>PSVFLFPPKP</u>
251	<u>KDTLMISRTP</u>	<u>EVTCVVVDVS</u>	<u>HEDPEVKFNW</u>	<u>YVDGVEVHNA</u>	<u>KTKPREEQYN</u>
301	<u>STYRVVSVLT</u>	<u>VLHQDWLNGK</u>	<u>EYKCKVSNKA</u>	<u>LPAPIEKTIS</u>	<u>KAKGQPREPQ</u>
351	<u>VYTLPPSREE</u>	<u>MTKNQVSLTC</u>	<u>LVKGFYPSDI</u>	<u>AVEWESNGQP</u>	<u>ENNYKTTTPV</u>
401	<u>LDSGDGFFLY</u>	<u>SKLTVDKSRW</u>	<u>QQGNVFSCSV</u>	<u>MHEALHNHYT</u>	<u>QKSLSLSPGK</u>

Région variable : lettres normales

Région constante : **lettres soulignées et en caractères gras**

Site de glycosylation lié à l'azote : lettre encadrée

Physicochemical properties: Clear to opalescent and colourless to pale yellowish solution

Pharmaceutical standard: In-house standard

#### Caractéristiques du produit

ONTRUZANT est un anticorps monoclonal humanisé recombinant (obtenu par génie génétique) de type immunoglobuline G1 (IgG1) kappa qui contient des régions charpentes humaines et les régions CDR (régions déterminant la complémentarité) d'un anticorps murin (4D5) qui se fixe à HER2 chez l'humain.

The drug substance (DS) manufacturing process of ONTRUZANT involves cell culture expansion, a 15,000 L production bioreactor, harvest of the cell culture fluid, purification, and dispensing, resulting in highly purified DS of ONTRUZANT.

The drug product (DP) manufacturing process of ONTRUZANT involves thawing, pooling/mixing of the DS, followed by sterile filtration and vial filling/stoppering, lyophilization, and crimping.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre ONTRUZANT et le médicament biologique de référence (HERCEPTIN) comprennent :

- Étude SB3-G11-NHV : étude avec répartition aléatoire, à double insu, à trois groupes, en mode parallèle et à dose unique visant à comparer la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité d'ONTRUZANT, du trastuzumab-EU et de celle du trastuzumab-US chez des hommes en bonne santé.
- Étude SB3-G31-BC : étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et à groupes parallèles visant à démontrer que l'efficacité clinique d'ONTRUZANT et du trastuzumab-EU sont comparables, comme traitement néoadjuvant, chez des femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou localement avancé HER2+.

Le traitement du cancer du sein au stade précoce ou du cancer localement avancé par le trastuzumab, comme traitement néoadjuvant, sert de modèle pour l'évaluation clinique de l'efficacité et de l'innocuité comparatives; toutefois, cette indication n'est pas autorisée au Canada.

Un aperçu des conceptions des études et des caractéristiques démographiques des patients participant à chacune des études cliniques est présenté au [tableau 29](#).

<b>Tableau 29</b>					
<b>Résumé de la conception des études et des caractéristiques démographiques des patients</b>					
N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
SB3-G11-NHV	Étude avec répartition aléatoire, à double insu, à trois groupes, en mode parallèle et à dose unique menée chez des hommes en bonne santé.	ONTRUZANT, trastuzumab-EU ou trastuzumab-US : 6 mg/kg en perfusion de 90 minutes, dose unique.	109	ONTRUZANT 38,4 (20 à 55)	Homme
				Trastuzumab-EU 39,3 (20 à 54)	
				Trastuzumab-US 38,7 (21 à 55)	
SB3-G31-BC	Étude multicentrique à double insu, avec répartition aléatoire et à groupes parallèles menée chez des femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou localement avancé HER2+ (traitement néoadjuvant).	<p><b>Durée du traitement néoadjuvant</b>  <u>ONTRUZANT ou trastuzumab-EU</u> : une dose d'attaque de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les trois semaines par perfusion i.v. durant 8 cycles en association avec 8 cycles de chimiothérapie (4 cycles de 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel toutes les trois semaines suivis de 4 cycles de 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-fluorouracile, de 75 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine et de 500 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide toutes les trois semaines).</p> <p><b>Durée du traitement adjuvant</b>  <u>ONTRUZANT ou trastuzumab-EU</u> : 6 mg/kg toutes les trois semaines par perfusion i.v. durant 10 cycles, selon la répartition aléatoire afin de compléter une année de traitement.</p>	875	ONTRUZANT 49,5 (24 à 65)	Femme
				Trastuzumab-EU 49,6 (22 à 65)	

### Étude comparative sur l'innocuité et l'efficacité

L'étude SB3-G31-BC visait à écarter la présence de différences d'importance clinique entre ONTRUZANT et le trastuzumab-EU sur le plan de l'innocuité, de l'efficacité ou de l'immunogénicité. L'étude a été menée auprès de 875 femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou localement avancé surexprimant HER2 dans le but de comparer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et l'immunogénicité d'ONTRUZANT à celles du trastuzumab-EU. Les patientes ont été réparties au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit ONTRUZANT, soit le trastuzumab-EU comme traitement néoadjuvant pendant huit cycles en association avec huit cycles de chimiothérapie (quatre cycles de docétaxel suivis de quatre cycles de 5-fluorouracile/épirubicine/cyclophosphamide). Ensuite, les patientes ont subi une intervention chirurgicale. Après l'opération, les sujets ont reçu dix autres cycles d'un traitement adjuvant, soit ONTRUZANT ou le trastuzumab-EU, selon la répartition aléatoire, pour compléter une année de traitement.

### Efficacité

Le principal objectif de l'étude consistait à démontrer que le profil d'efficacité clinique d'ONTRUZANT était comparable à celui du trastuzumab-EU, comme traitement néoadjuvant, sur le plan du taux de réponse complète pathologique (RCp) de la tumeur primitive du cancer du sein chez les femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ou localement avancé à récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) positif. La RCp était définie comme l'absence de signes histologiques de cellules résiduelles de cancer du sein invasif dans l'échantillon de biopsie prélevé lors de l'intervention chirurgicale (RCp dans le sein; RCpb). Les sujets dont l'échantillon de biopsie était histologiquement libre de cellules résiduelles de cancer du sein invasif pouvaient participer à l'étude et l'examen pathologique des ganglions lymphatiques axillaires ne devait pas être inclus dans l'analyse (ypT0/is, ypN0/+).

Les résultats relatifs au principal critère d'évaluation de l'étude sont présentés au tableau 30.

<b>Tableau 30</b>		
<b>Rapport de risque de la réponse complète pathologique dans le sein, population en IT en utilisant l'INR, évaluation du laboratoire local</b>		
	<b>ONTRUZANT (N = 437)</b>	<b>trastuzumab-EU (N = 438)</b>
RCpb <sup>a</sup> , n (%)	214 (49,0)	174 (39,7)
(CI à 95 %)	(44,3 à 53,7)	(35,1 à 44,3)
RR (Ontruzant/trastuzumab-EU) <sup>b</sup>	1.243	
CI à 95 % pour le RR <sup>b</sup>	(1,070 à 1,444)	

IC = intervalle de confiance; IT = intention de traiter; INR = imputation des valeurs aux non-répondeurs;

RCp = réponse complète pathologique; RR = rapport de risque

<sup>a</sup> La RCp était définie comme l'absence de signes histologiques de cellules résiduelles de cancer du sein invasif dans l'échantillon de biopsie prélevé lors de l'intervention chirurgicale (RCp dans le sein; RCpb).

<sup>b</sup> Le rapport ajusté et l'IC à 95 % ont été analysés d'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel avec stratification et selon les facteurs suivants : statut des récepteurs hormonaux, type de cancer du sein et région du corps.

D'après l'analyse du rapport de taux de la RCpb dans le sein évalué par un laboratoire local dans la population en IT en utilisant la méthode de l'INR, le CI à 95 % pour le rapport de taux (1,070 à 1,444) se situait dans les marges d'équivalence prédéterminées de [0,785 à 1,546].

### Innocuité

Le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables étaient comparables entre le produit biosimilaire et le médicament biologique de référence.

## 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

### Étude SB3-G11-NHV

L'étude SB3-G11-NHV a évalué 109 hommes en bonne santé (SB3 : 36 sujets, trastuzumab-EU : 37 sujets, trastuzumab-US : 36 sujets) dans le but de démontrer comparabilité d'ONTRUZANT et du trastuzumab-EU, d'ONTRUZANT et du trastuzumab-US, et celle du trastuzumab-EU et du trastuzumab-US. Pour chaque période, les sujets recevaient une dose unique de 6 mg/kg au cours d'une perfusion de 90 minutes, puis faisaient l'objet d'un suivi pendant 57 jours ayant pour but d'évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du trastuzumab.

Les critères de comparabilité ont été atteints pour les paramètres pharmacocinétiques d'ONTRUZANT et de trastuzumab-EU pour les rapports des moyennes géométriques (IC à 90 %) associés à l'ASC<sub>inf</sub>, l'ASC<sub>fin</sub> et la C<sub>max</sub> comme le montre le [Tableau 31](#) ci-dessous.

<b>Tableau 31</b>				
<b>Analyses des paramètres pharmacocinétiques (à partir des données mesurées) d'ONTRUZANT et du trastuzumab-EU – Étude SB3-G11-NHV (population de l'analyse de pharmacocinétique)</b>				
<b>Trastuzumab (1 x 6 mg/kg)</b>				
<b>À partir des données mesurées</b>				
<b>Moyennes géométriques des MC</b>				
<b>Moyenne arithmétique (% de CV)</b>				

Paramètre	ONTRUZANT	Trastuzumab-EU	Rapport (%) des moyennes géométriques des MC	IC à 90 % pour le rapport
ASC <sub>inf</sub> (mcg·h/mL)	34331,4 34 783,4 (16,1 %)	35 426,8 35 889,9 (16,1 %)	96,9	90,8 à 103,4
ASC <sub>fin</sub> (mcg·h/mL)	33 902,9 34 320,8 (15,6 %)	34 932,8 35 367,5 (15,6 %)	97,1	91,1 à 103,4
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	151,7 154,2 (18,2 %)	151,5 153,5 (16,1 %)	100,1	93,5 à 107,2
T <sub>max</sub> (h)	4,7	3,5		
t <sub>1/2</sub> (h)	195,9	198,0		

Remarque : Dans chacun des groupes de traitement, 36 patients ont été analysés.

Les paramètres T<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont exprimés uniquement sous forme de moyennes arithmétiques.

ASC<sub>inf</sub> = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps 0 à l'infini; ASC<sub>fin</sub> = aire sous la courbe



de la concentration du temps 0 au temps de la dernière concentration mesurable; IC = intervalle de confiance;  $C_{\max}$  = concentration sérique maximale observée; MC = moindres carrés;  $t_{1/2}$  = demi-vie d'élimination;  $T_{\max}$  = temps écoulé jusqu'à l'obtention de la concentration maximale.

#### 14.4 Immunogénicité

Lors de l'étude SB3-G31-BC, l'immunogénicité d'ONTRUZANT et du trastuzumab-EU a été évaluée par le dosage des anticorps anti-médicaments (AAM) présents dans les échantillons sériques prélevés avant l'administration de la dose, aux cycles 1, 5, 9 et 14, puis 30 jours après l'administration de la dernière dose du produit expérimental. Le dosage des AAM, jusqu'au moment pertinent de leur évaluation, était défini comme étant « positif » lorsque le sujet dont le dosage des AAM était négatif avant l'administration de la dose du cycle 1 présentait au moins un résultat positif suivant la dose du cycle 1 et lorsque le sujet dont le dosage des AAM avant l'administration de la dose du cycle 1 était positif présentait au moins un résultat positif suivant l'administration de la dose du cycle 1 et que ce résultat était plus élevé qu'au début de l'étude (cycle 1).

La fréquence globale des AAM dirigés contre le trastuzumab était peu élevée, tant dans le groupe ONTRUZANT que dans le groupe trastuzumab-EU, à chaque point d'évaluation. Dans le groupe ONTRUZANT, au cycle 9 et à la fin de l'étude, trois (0,7 %) patientes affichaient un dosage des AAM positif. Dans le groupe trastuzumab-EU, au cycle 9, le dosage des AAM était positif pour aucune des patientes, mais il l'était pour trois (0,7 %) d'entre elles à la fin de l'étude. De plus, quatre patientes (deux dans chacun des groupes de traitement) avaient des taux d'anticorps neutralisants positifs jusqu'à la fin de l'étude.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse.

#### 14.5 Essais Cliniques – Médicament biologique de référence

##### Cancer du sein au stade précoce

Le traitement adjuvant avec le trastuzumab a été étudié dans le cadre de 4 essais de grande envergure, multicentriques et à répartition aléatoire :

- L'essai HERA était conçu pour comparer un traitement avec le trastuzumab administré toutes les trois semaines, pendant un an, à l'observation chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+ après une intervention chirurgicale, une chimiothérapie établie et 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 au moyen du trastuzumab et du paclitaxel après une chimiothérapie AC chez des patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+ après une intervention chirurgicale. De plus, l'étude NCCTG N9831 évaluait l'ajout du trastuzumab de façon séquentielle après la chimiothérapie AC-paclitaxel chez les patientes atteintes de cancer du sein au stade précoce HER2+, après une intervention chirurgicale.
- L'étude BCIRG-006 était conçue pour évaluer l'association du 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 une intervention chirurgicale.

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 essais comprenaient des femmes atteintes d'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 élevé. Les définitions utilisées dans chaque protocole figurent au [tableau 32](#).

Tableau 32 Populations admissibles dans les études sur le cancer du sein au stade précoce, par catégorie TNM <sup>a</sup>					
ÉTUDE	Version de TNM de l'AJCC	T	N	M	Commentaire
<b>HERA</b>	Manuel de stadification, 5 <sup>e</sup> édition (1997)	≥ T1c, T2, T3, pT4	N0, N1, N2, N3	M0	Chimiothérapie (néo) adjuvante antérieure exigée. Radiothérapie antérieure exigée en cas d'atteinte ganglionnaire (axillaire, mammaire interne) ou de maladie pT4.
<b>NSABP B-31</b>	Manuel de stadification, 5 <sup>e</sup> édition (1997) <i>Mis à jour en mai 2003 pour :</i> Manuel de stadification, 6 <sup>e</sup> édition (2002)	T1, T2, T3 clinique <i>Mis à jour en mai 2003 pour :</i> T1, T2, T3 (clinique et pathologique)	cN0, cN1 <i>Mis à jour en mai 2003 pour :</i> 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.
<b>NCCTG N9831</b>	Manuel de stadification, 5 <sup>e</sup> 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)		
<b>BCIRG-006</b>	Manuel de stadification, 5 <sup>e</sup> 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 ou 3, ou âge < 35 ans	pN0 (minimum ganglion sentinelle ou 1/6 ganglions)		

<sup>a</sup> Exigé pour toutes les études : (1) adénocarcinome 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+.

## HERA

Le trastuzumab a été évalué comme traitement adjuvant dans le cadre de l'essai HERA, un essai multicentrique, avec répartition aléatoire, visant à comparer un traitement avec le 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 intervention chirurgicale, une chimiothérapie établie ou une radiothérapie (le cas échéant). De plus, on a comparé le traitement avec le trastuzumab pendant deux ans avec le traitement au moyen du 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), tel que déterminé 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 d'un an avec le trastuzumab était défini comme 12 mois civils de traitement à partir du premier jour d'administration et pour un maximum de 18 perfusions. Le traitement de deux ans avec le trastuzumab était défini comme 24 mois civils de traitement à partir du premier jour d'administration et pour un maximum de 35 perfusions.

Les résultats de l'efficacité de l'essai HERA sont résumés au [tableau 33](#) (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#), [Cardiotoxicité](#), Cancer du sein au stade précoce pour une description des données d'innocuité de l'essai HERA).

<b>Tableau 33</b>				
<b>Résultats de l'efficacité à un an dans l'essai HERA</b>				
<b>Résultats après un suivi médian de 12 mois* et de 8 ans**</b>				
	<b>Suivi médian de 12 mois</b>		<b>Suivi médian de 8 ans</b>	
<b>Paramètre</b>	<b>Observation N = 1 693</b>	<b>Trastuzumab pendant 1 an N = 1 693</b>	<b>Observation N = 1 697***</b>	<b>Trastuzumab pendant 1 an N = 1 702***</b>
<b>Survie sans maladie (SSM)</b>				
<b>Nombre de patientes avec manifestations (%)</b>	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
<b>Nombre de patientes sans manifestations (%)</b>	1 474 (87,1 %)	1 566 (92,5 %)	1 127 (66,4 %)	1 231 (72,3 %)
<b>Valeur de p vs mise en observation</b>	< 0,0001			
<b>Rapport de risque vs mise en observation</b>	0,54		0,76	
<b>Intervalle de confiance ajusté (99,9 %)****</b>	(0,38 à 0,78)			
<b>Survie sans récidence</b>				
<b>Nombre de patientes avec manifestations (%)</b>	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)

<b>Nombre de patientes sans manifestations (%)</b>	1 485 (87,7 %)	1 580 (93,3 %)	1 191 (70,2 %)	1 303 (76,6 %)
<b>Rapport de risque vs mise en observation</b>	0,51		0,73	
<b>Survie sans maladie à distance</b>				
<b>Nombre de patientes avec manifestations (%)</b>	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
<b>Nombre de patientes sans manifestations (%)</b>	1 508 (89,1 %)	1 594 (94,6 %)	1 209 (71,2 %)	1 303 (76,6 %)
<b>Rapport de risque vs mise en observation</b>	0,50		0,76	
<b>Survie globale (décès)</b>				
<b>Nombre de patientes avec manifestations (%)</b>	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
<b>Nombre de patientes sans manifestations (%)</b>	1 653 (97,6 %)	1 662 (98,2 %)	1 347 (79,4 %)	1 424 (83,7 %)
<b>Rapport de risque vs mise en observation</b>	0,75		0,76	

\* Le coparamètre principal d'évaluation de la SSM du groupe traité pendant un an par rapport au groupe en observation a atteint le seuil statistique prédéfini de 0,0010.

\*\* 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 réparties au hasard 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 provisoire 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 du traitement d'un an avec le trastuzumab par rapport au groupe en observation. L'intervalle représente l'intervalle de confiance à 99,9 %.

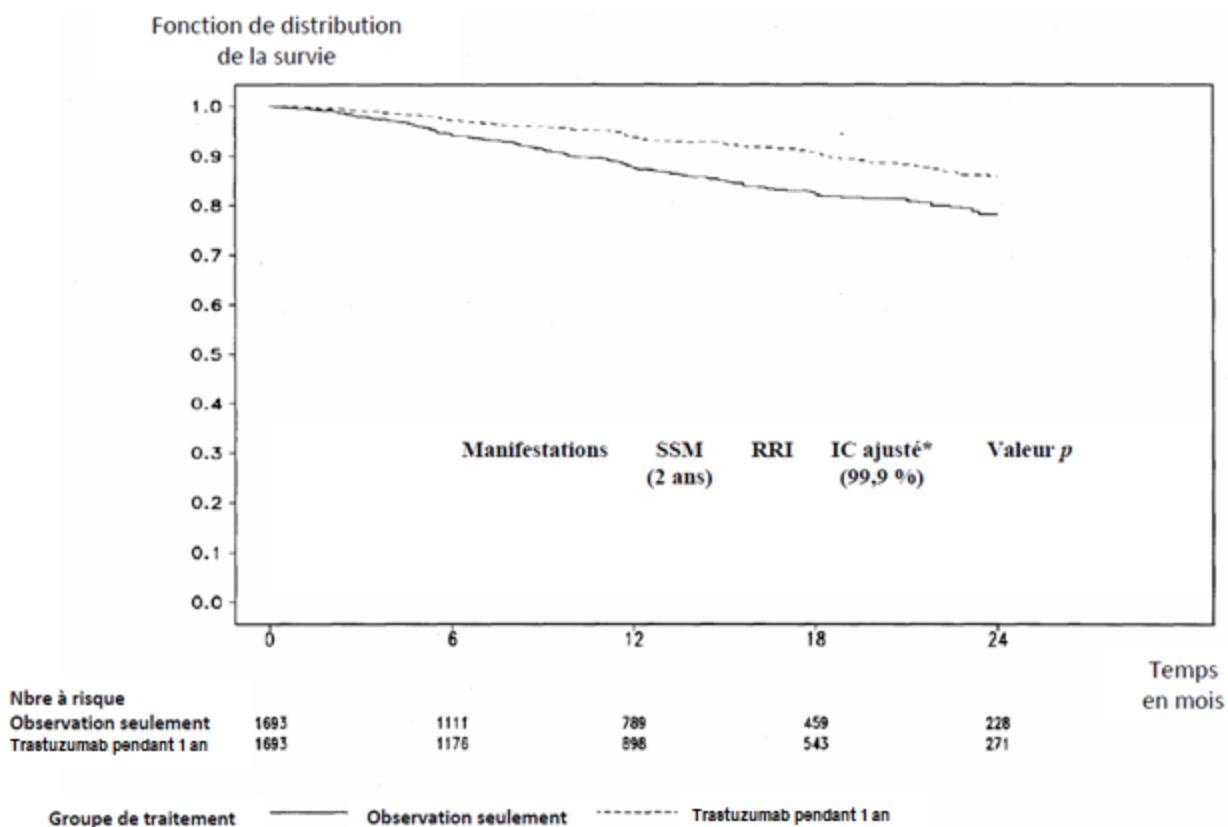
Les résultats liés à l'efficacité de l'analyse provisoire dépassaient le seuil statistique prédéfini au protocole de 0,0010 pour la comparaison entre le traitement d'un an avec le trastuzumab et le groupe en observation. Après un suivi médian de 12 mois, le rapport de risque pour la survie sans maladie (SSM) était de 0,54 (IC à 99,9 % ajusté : 0,38 à 0,78), ce qui se traduit par un bienfait absolu, en termes de taux de survie sans maladie à deux ans, de 7,6 points de pourcentage (85,8 % vs 78,2 %) en faveur du groupe trastuzumab (voir la [figure 1](#)).

Une analyse finale a été effectuée après un suivi médian de 8 ans, montrant que le traitement d'un an avec le trastuzumab 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 à 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 d'un an avec le trastuzumab.

Dans l'analyse finale, la supériorité du traitement de deux ans avec le trastuzumab par rapport au traitement d'un an avec le trastuzumab n'a pu être démontrée (RR de la SSM dans la population en intention de traiter du groupe traité pendant deux ans par rapport au groupe traité pendant un an de 0,99 [IC à 95 % non ajusté : 0,87 à 1,13]; valeur de  $p = 0,90$  et RR pour la SG

de 0,98 [IC à 95 % non ajusté : 0,83 à 1,15]; valeur de  $p = 0,78$ ). Le taux de manifestations liées au critère secondaire d'évaluation cardiaque était plus élevé dans le groupe traité pendant deux ans (8,1 % vs 4,6 % dans le groupe traité pendant un an). Plus de patientes ont présenté au moins une manifestation indésirable de grade 3 ou 4 dans le groupe traité pendant deux ans (20,4 %) par rapport au groupe traité pendant un an (16,3 %).

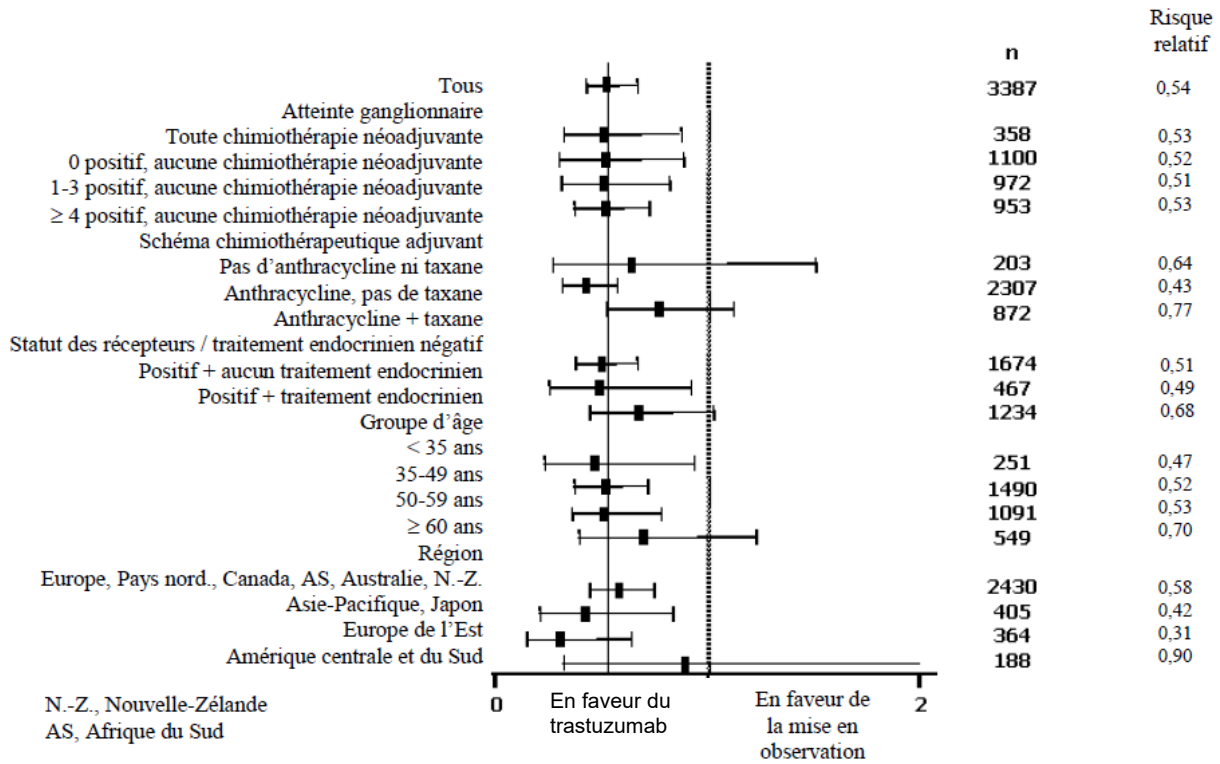
**Figure 1**  
**Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie (SSM)**  
**(après un suivi médian de 12 mois)**



\* Intervalle de confiance ajusté (pour l'analyse provisoire 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 du traitement d'un an avec le trastuzumab 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 2](#)).

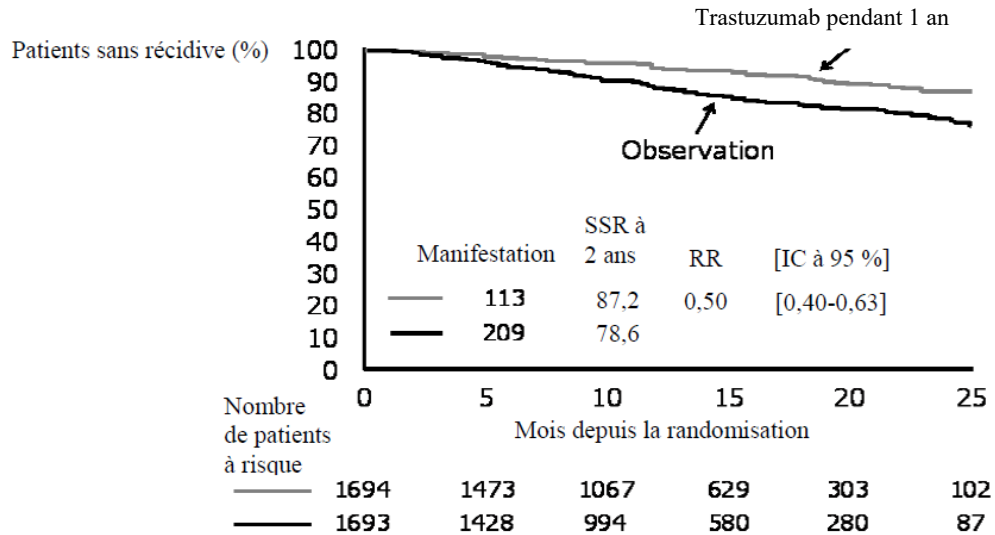
**Figure 2**  
**Risques relatifs et intervalles de confiance à 95 % pour la survie sans maladie, par sous-groupe (après un suivi médian de 12 mois)**



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

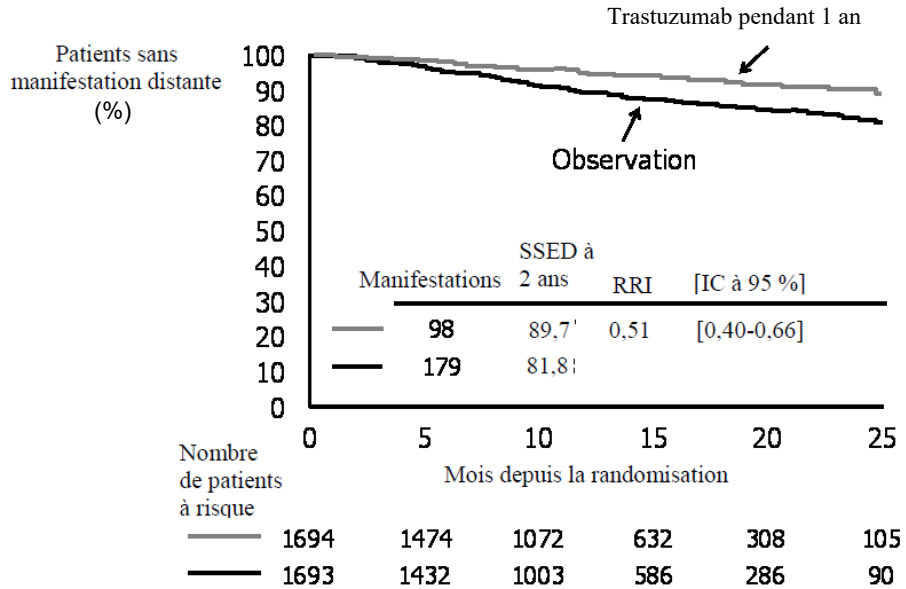
Vingt et une (1,2 %) patientes du groupe trastuzumab et 16 (0,9 %) patientes du groupe en observation présentaient des métastases dans le SNC comme premier site de récurrence.

**Figure 3**  
**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 4**  
**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 : études NSABP B-31 et NCCTG N9831**

Deux essais coopératifs en groupe, NSABP B-31 et NCCTG N9831, ont évalué l'efficacité de l'ajout du trastuzumab au traitement adjuvant à action générale 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 l'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 au hasard pour recevoir la doxorubicine et la cyclophosphamide suivies du paclitaxel (AC→T) ou la doxorubicine et la cyclophosphamide suivies du paclitaxel et du trastuzumab (AC→T + H). Dans les deux essais, les patientes ont reçu quatre cycles (cycles de trois semaines) de doxorubicine, à 60 mg/m<sup>2</sup> par injection dans la tubulure i.v., en concomitance avec une dose i.v. de cyclophosphamide de 600 mg/m<sup>2</sup> durant 20 à 30 minutes. Dans l'étude NSABP B-31, le paclitaxel était administré une fois par semaine (80 mg/m<sup>2</sup>) ou une fois toutes les trois semaines (175 mg/m<sup>2</sup>) pendant un total de 12 semaines, tandis qu'il était administré une fois par semaine (80 mg/m<sup>2</sup>) 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 répartition aléatoire 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 5](#). Pour le principal critère d'évaluation, la survie sans maladie, l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie a réduit de 52 % le risque d'une première manifestation (voir EFFETS INDÉSIRABLES et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Cardiovasculaire](#), [Cardiotoxicité](#), Cancer du sein au stade précoce pour un résumé des données d'innocuité de l'analyse conjointe).

<b>Tableau 34</b>				
<b>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 IT)</b>				
	<b>AC→T<sup>a</sup></b> <b>n = 1 880</b>	<b>AC→T +</b> <b>trastuzumab<sup>a</sup></b> <b>n = 1 872</b>		
	<b>Nombre de</b> <b>patientes avec</b> <b>manifestations</b>	<b>Nombre de</b> <b>patientes avec</b> <b>manifestations</b>	<b>Rapport de</b> <b>risque<sup>b</sup></b> <b>(IC à 95 %)</b>	<b>Valeur de p<sup>c</sup></b>
<b>Survie sans</b> <b>maladie (SSM)</b>	261	133	0,48 (0,39 à 0,59)	< 0,0001
<b>Survie globale (SG)</b>	92	62	0,67	N.S. <sup>d</sup>

IC = intervalle de confiance.

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

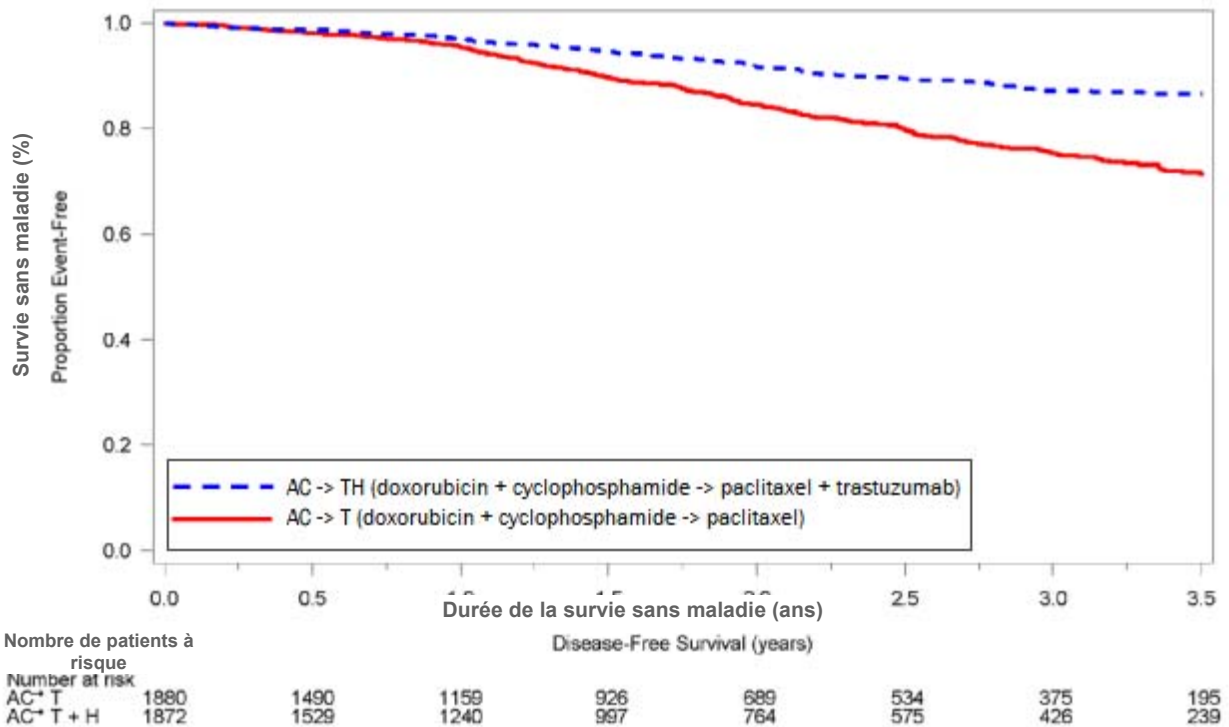
<sup>a</sup> Schémas utilisés dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine + cyclophosphamide suivies du paclitaxel (AC→T) ou paclitaxel + trastuzumab (AC→TH).

<sup>b</sup> Rapport de risque estimé selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction de l'essai clinique, le schéma de paclitaxel prévu, le nombre de ganglions lymphatiques atteints et le statut des récepteurs hormonaux.

<sup>c</sup> Test logarithmique par rangs stratifié.

<sup>d</sup> N.S. = non significatif.

**Figure 5**  
**Durée de la survie sans maladie chez les patientes de l'analyse conjointe – 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/des îles du Pacifique, à risque élevé sans atteinte ganglionnaire, et âgées de plus de 65 ans.

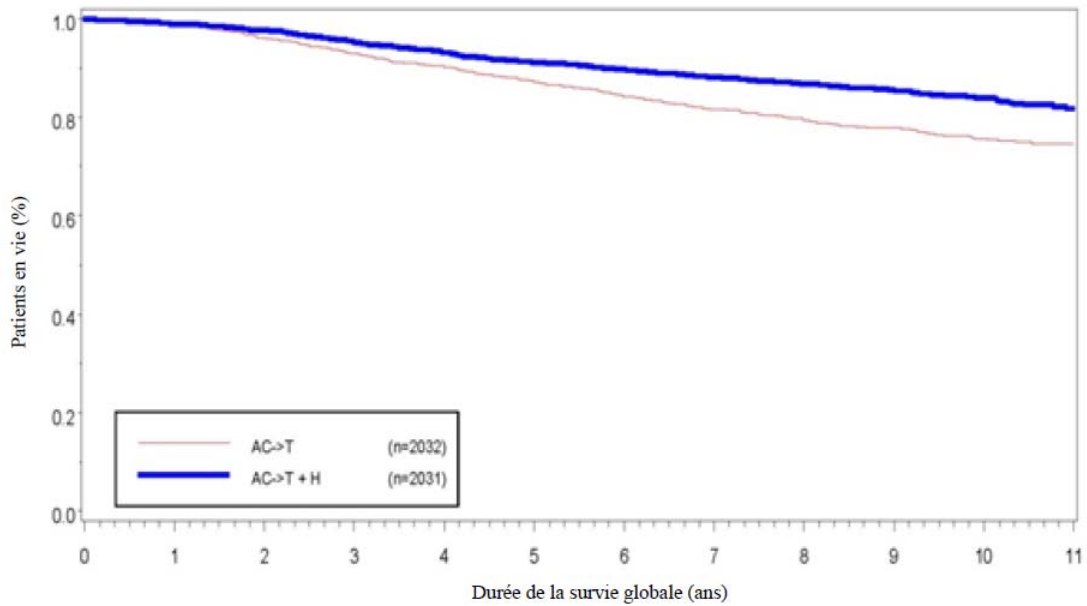
L'analyse finale prévue de la survie globale faisant partie de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 a été effectuée après la survenue de 707 décès (suivi médian de 8,3 ans dans le groupe sous AC→T + H). Le traitement avec AC→T + H a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SG, comparativement au traitement avec AC→T (RR après stratification = 0,64; IC à 95,1 % [0,55 à 0,74]; valeur de p selon le test logarithmique par rangs < 0,0001; seuil officiel de la valeur de p pour établir la signification statistique = 0,0245). Après 8 ans, on évaluait le taux de survie à 86,9 % dans le groupe AC→T + H et à 79,4 % dans le groupe AC→T, soit un bienfait absolu de 7,4 % (voir la [figure 6](#)).

Les résultats finaux quant à la SG de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831 sont résumés au [tableau 35](#).

<b>Tableau 35</b>				
<b>Analyse finale de la survie globale de l'analyse conjointe des études NSABP B-31 et NCCTG N9831</b>				
	<b>AC→T<sup>a</sup></b> <b>n = 2 032</b>	<b>AC→T + trastuzumab<sup>a</sup></b> <b>n = 2 031</b>		
	<b>Nombre de patientes avec manifestations</b>	<b>Nombre de patientes avec manifestations</b>	<b>Rapport de risque (IC à 95,1 %)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Survie globale</b>	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	0,64 (0,55 à 0,74)	< 0,0001

<sup>a</sup> Schémas utilisés dans les études NSABP B-31 et NCCTG N9831 : doxorubicine + cyclophosphamide suivies du paclitaxel (AC→T) ou paclitaxel + trastuzumab (AC→TH).

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



Nombre de patients à risque

AC->T	2032	1961	1883	1806	1732	1643	1538	1377	979	630	399	151
AC->T+H	2031	1992	1957	1897	1843	1787	1714	1533	1127	787	485	159

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 étaient réparties au hasard (1:1:1) pour recevoir la doxorubicine et la cyclophosphamide suivies du docétaxel (AC→T), la doxorubicine et la cyclophosphamide suivies du docétaxel et du trastuzumab (AC→TH), ou le docétaxel et le carboplatine plus le trastuzumab (TCH). Le trastuzumab était 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.

Le groupe AC→T a reçu la doxorubicine à 60 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. en association avec la cyclophosphamide à 600 mg/m<sup>2</sup> par voie i.v. toutes les 3 semaines pendant 4 cycles, suivies du docétaxel à 100 mg/m<sup>2</sup> 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 4 cycles, les patientes recevaient 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine sous forme de bolus i.v. de 5 à 15 minutes, suivies de 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide sous forme de bolus i.v. de 5 à 60 minutes. Trois semaines après le dernier traitement avec 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/m<sup>2</sup> était administré en perfusion i.v. de 1 heure toutes les 3 semaines pendant 4 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 avec 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 chaque semaine. Toutes les 3 semaines pendant 6 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/m<sup>2</sup> en perfusion i.v. de 1 heure était administrée, suivie de carboplatine à une aire sous la courbe concentration-temps cible 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 chimiothérapeutique, 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 ci-dessous.

<b>Tableau 36</b>				
<b>Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG-006 AC→T vs AC→TH</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>AC→T (N = 1 073)</b>	<b>AC→TH (N = 1 074)</b>	<b>Valeur de p vs AC→T (test logarithmique par rangs)</b>	<b>Rapport de risque vs AC→T** (IC à 95 %)</b>
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	195	134	< 0,0001	0,61 (0,44 à 0,85)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	80	49	***	0,58 (0,40 à 0,83)

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

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

\*\* Le rapport de risque était estimé selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction du nombre de ganglions positifs et du statut des récepteurs hormonaux.

\*\*\* Critère d'évaluation secondaire.

<b>Tableau 37</b>				
<b>Aperçu des analyses de l'efficacité de l'étude BCIRG-006 AC→T vs TCH</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>AC→T (N = 1 073)</b>	<b>TCH (N = 1 074)</b>	<b>Valeur de p vs AC→T (test logarithmique par rangs)</b>	<b>Rapport de risque vs AC→T** (IC à 95 %)</b>
Survie sans maladie Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	195	145	0,0003	0,67 (0,49 à 0,92)*
Survie globale (décès)*** Nombre de patientes ayant présenté une manifestation	80	56	***	0,66 (0,47 à 0,93)

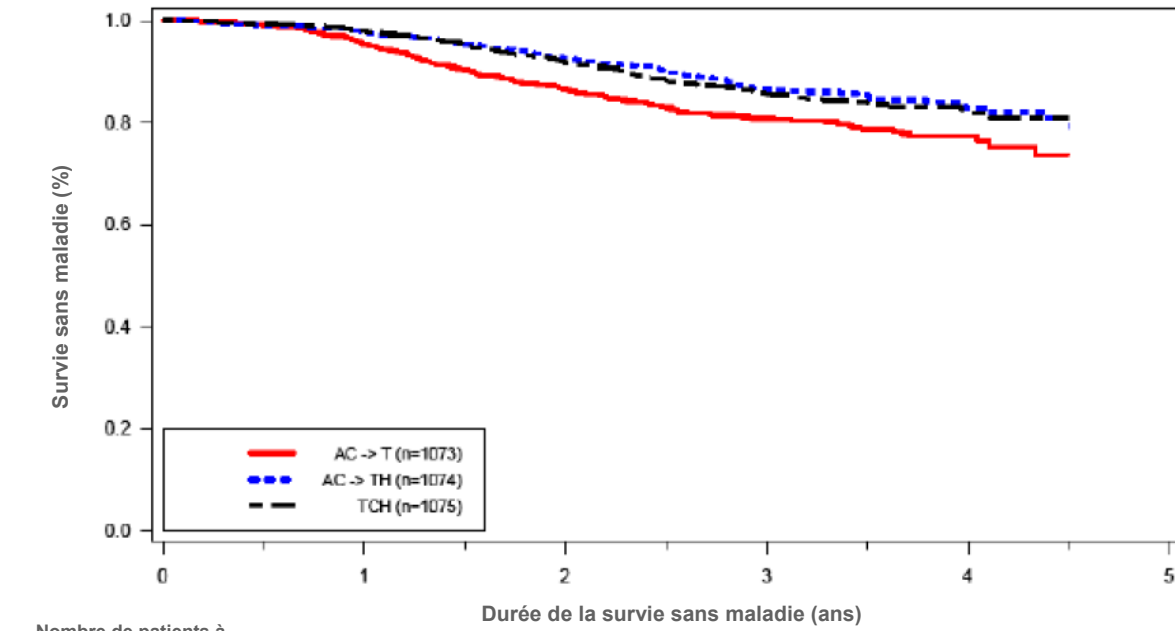
AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivies de docétaxel; TCH = docétaxel, carboplatine et trastuzumab; IC = intervalle de confiance.

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

\*\* Le rapport de risque était estimé selon le modèle de régression de Cox après stratification en fonction du nombre de ganglions positifs et du statut des récepteurs hormonaux.

\*\*\* Critère d'évaluation secondaire.

**Figure 7**  
**Durée de la survie sans maladie chez les patientes de l'étude BCIRG-006**



Nombre de patients à risque		971	801	415	103
AC->TH	1074	1023	885	457	126
TCH	1075	1016	876	447	126

AC→T = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivies de docétaxel

AC→TH = doxorubicine plus cyclophosphamide, suivies 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, comparatif avec répartition aléatoire, réalisé chez 469 patients atteints 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 patients admissibles ont été répartis au hasard dans deux groupes : chimiothérapie seule ou chimiothérapie plus le trastuzumab administré par voie i.v. 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 patients qui avaient reçu une anthracycline comme chimiothérapie adjuvante, le protocole consistait en 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel durant 3 heures tous les 21 jours pendant au moins 6 cycles; pour les autres patients, le protocole était une association anthracycline-cyclophosphamide (AC : 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou 75 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine plus 600 mg/m<sup>2</sup> de cyclophosphamide tous les 21 jours pendant 6 cycles). Les patients sous paclitaxel (n = 188) étaient plus susceptibles que les patients 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 adjuvante, chimiothérapie myéloablative, radiothérapie) et intervalle sans maladie plus court.

Le temps médian écoulé avant 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 patients qui ont reçu l'association trastuzumab + chimiothérapie que chez les patients soumis à la chimiothérapie seule. Ces effets ont été observés aussi bien chez les patients qui ont reçu le trastuzumab plus le paclitaxel que chez les patients qui ont reçu l'association trastuzumab + AC, mais ils étaient plus prononcés dans le sous-groupe sous 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>	
	<b>Trastuzumab + chimiothérapie (n = 235)</b>	<b>Chimiothérapie (n = 234)</b>	<b>Trastuzumab + paclitaxel (n = 92)</b>	<b>Paclitaxel (n = 96)</b>	<b>Trastuzumab + AC<sup>a</sup> (n = 143)</b>	<b>AC (n = 138)</b>
<b>Principal critère d'évaluation</b>						
<i>Temps écoulé avant la progression<sup>b,c</sup></i>						
Médiane (mois)	7,6	4,6	6,9	3,0	8,1	6,1
IC à 95 %	(7,0 à 9,4)	(4,4 à 5,4)	(5,3 à 9,9)	(2,1 à 4,3)	(7,3 à 9,9)	(4,9 à 7,1)
Valeur de p	0,0001		0,0001		0,0003	
<b>Critères d'évaluation secondaires</b>						
<i>Taux de réponse global<sup>b</sup></i>						
Pourcentage	48	32	42	16	52	43
IC à 95 %	(42 à 55)	(26 à 38)	(32 à 52)	(8 à 23)	(44 à 61)	(34 à 51)
Valeur de p	0,0002		< 0,0001		0,1038	
<i>Durée de la réponse<sup>b,c</sup></i>						
Médiane (mois)	9,3	5,9	11,0	4,4	9,1	6,5
IC à 95 %	(8,0 à 11,0)	(5,5 à 7,0)	(8,2 à > 19,8)	(3,9 à 5,3)	(7,2 à 11,0)	(5,8 à 8,0)
Valeur de p	0,0001		0,0001		0,0025	
<i>Survie à 1 an<sup>c</sup></i>						
Sujets vivants (%)	78	67	72	60	83	72
Valeur de p	0,0080		0,0975		0,0415	

<sup>a</sup> AC = anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) et cyclophosphamide.

<sup>b</sup> Selon un comité indépendant d'évaluation de la réponse.

<sup>c</sup> Méthode d'estimation de Kaplan-Meier.

Le trastuzumab a également été étudié comme monothérapie dans un essai clinique multicentrique ouvert à un seul volet, mené chez des patients ayant un CSM avec surexpression de HER2 ayant récidivé à la suite d'un ou deux protocoles de chimiothérapie pour métastases. Parmi les 222 patients inscrits, 68 % avaient reçu précédemment une chimiothérapie adjuvante, 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 patients ayant une réponse complète et 26 patients ayant une réponse partielle). La survie médiane a été de 13 mois. Une réponse complète a été observée uniquement chez les patients 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 essais cliniques portant sur le trastuzumab en association avec PERJETA (pertuzumab) et le docétaxel, veuillez consulter la monographie de PERJETA.

### Cancer gastrique métastatique (CGM)

#### **ToGA (BO18255)**

L'étude ToGA (BO18255) était une étude de phase III, internationale, sans insu, à répartition aléatoire 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 œso-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.

<b>Tableau 39</b>		
<b>Résumé des données démographiques</b>		
	<b>FP/cisplatine (FP) N = 290</b>	<b>Trastuzumab/FP/cisplatine (H + FP) N = 294</b>
<b>Sexe</b>		
Homme	218 (75 %)	226 (77 %)
Femme	72 (25 %)	68 (23 %)
<b>Race</b>		
Noire	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Race blanche	105 (36 %)	115 (39 %)
Orientale	158 (54 %)	151 (51 %)
Autre	25 (9 %)	27 (9 %)
<b>Âge (ans)</b>		
Moyenne	58,5	59,4
É.-T.	11,22	10,75
Médiane	59,0	61,0
Min.-max.	21 à 82	23 à 83
<b>Poids (kg)</b>		
Moyenne	63,17	62,08

**Tableau 39**  
**Résumé des données démographiques**

	<b>FP/cisplatine (FP) N = 290</b>	<b>Trastuzumab/FP/cisplatine (H + FP) N = 294</b>
É.-T.	13,034	12,594
Médiane	60,30	61,45
Min.-max.	28,0 à 105,0	35,0 à 110,0
<b>Taille (cm)</b>		
Moyenne	166,4	166,3
É.-T.	8,85	8,26
Médiane	167,0	166,0
Min.-max.	128 à 190	146 à 198

Les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude ToGA (BO18255) sont résumés aux tableaux [40 à 42](#). 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 temps écoulé entre la date de la répartition aléatoire des sujets et le décès toutes causes confondues. Au moment de l'analyse, un total de 349 patients qui avaient été répartis au hasard étaient décédés : 182 (62,8 %) patients dans le groupe témoin et 167 (56,8 %) dans le groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des manifestations liées 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 significative du principal critère d'évaluation, à savoir la survie globale ( $p = 0,0046$ ; test logarithmique par rangs). 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 % (rapport de risque [RR] de 0,74; IC à 95 % [0,60 à 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 provisoire 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 (78 %) patients du groupe témoin et 221 (75 %) du groupe de traitement. La majorité des décès étaient attribuables à des manifestations liées 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 à 0,978]) chez les patients du groupe trastuzumab, comparativement à ceux du groupe capécitabine/5-FU et cisplatine (voir le [tableau 40](#) et la [figure 8](#)).

<b>Tableau 40</b>				
<b>Résumé des résultats de la survie globale dans l'étude ToGA (BO18255)</b>				
<b>Ensemble d'analyse intégral</b>				
<b>Analyse</b>	<b>Survie globale, nombre médian de mois</b>		<b>RR IC***</b>	<b>Valeur de p</b>
	<b>FP N = 290</b>	<b>(H + FP) N = 294</b>		
2 <sup>e</sup> analyse provisoire de l'efficacité et de l'innocuité*	11,1	13,8	0,74 (0,573 à 0,950)	0,0046
Mise à jour de l'analyse de la SG**	11,7	13,1	0,80 (0,661 à 0,978)	0,0215

FP : fluoropyrimidine/cisplatine

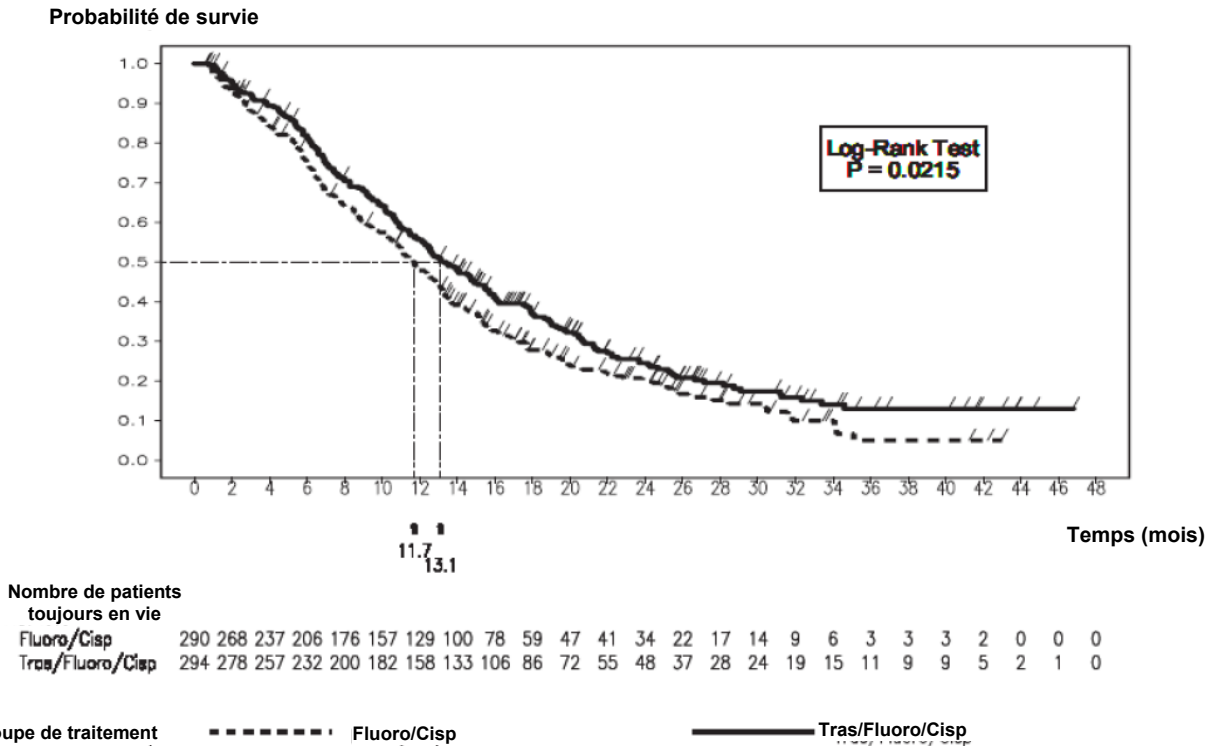
H + FP : trastuzumab + fluoropyrimidine/cisplatine

\* Les résultats de la SG présentés à la première ligne du [tableau 40](#) sont les résultats de la deuxième analyse provisoire des données de l'efficacité (date limite de collecte des données cliniques : 7 janvier 2009). Les résultats de la SG examinés par le comité indépendant de surveillance des données (CISD) pour la deuxième analyse provisoire, basés sur 348 décès, avaient dépassé la limite statistique définie au préalable de 0,0188 (p = 0,0048) 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, un an après la date limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse provisoire 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 rapports de risque de la SG.

**Figure 8**  
**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 limite de collecte des données cliniques pour la deuxième analyse provisoire des données définitives de l'efficacité et de l'innocuité.

Dans l'étude ToGA (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 provisoire 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 de 0,65; IC à 95 % : 0,51 à 0,83) [voir le [tableau 41](#)].

Tableau 41									
Résultats de la survie globale en fonction du statut HER2 – IHC 0, IHC 1+ vs IHC 3+, IHC 2+/FISH+ (ensemble d'analyse intégral)									
Sous-groupe		FP			H + FP			RR	IC à 95 % pour le RR
		Patients par groupe	Nombre de manifestations	Durée médiane	Patients par groupe	Nombre de manifestations	Durée médiane		
Tous		290	182	11,1	294	167	13,8	0,74	(0,60 à 0,91)
Résultats du statut HER2	FISH+/IHC 0 ou 1+	70	45	8,7	61	43	10,0	1,07	(0,70 à 1,62)
	FISH- ou + ou aucun résultat/IHC 2+ ou 3+	218	136	11,8	228	120	16,0	0,65	(0,51 à 0,83)

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

Tableau 42							
Analyse de la survie globale en fonction du traitement antérieur du cancer gastrique (ensemble d'analyse intégral)							
	FP			H + FP			Rapport de risque <sup>a</sup> (IC à 95 %)
	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	Patients par groupe	Manifestations	SG médiane (mois)	
Tous	290	182	11,1	294	167	13,8	0,74 (0,60 à 0,91)
Traitement antérieur du cancer gastrique							
Non	187	123	10,2	164	101	12,6	0,67 (0,51 à 0,88)
Oui	103	59	13,5	130	66	14,6	0,88 (0,62 à 1,25)

<sup>a</sup> 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 temps écoulé avant la progression, le taux de réponse global et la durée de la réponse. Au moment de la deuxième analyse provisoire 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 temps médian écoulé 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.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études de toxicologie relatives au trastuzumab ont porté sur la spécificité d'espèce, l'administration prolongée, l'administration concomitante 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<sup>HER2</sup> humain et ne se fixe pas au récepteur murin correspondant (p185<sup>neu</sup>). Le profil de liaison aux tissus du singe *in vitro* a montré 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 à 50 mg/kg (singe), n'a entraîné aucun effet toxique significatif, quel que soit le paramètre évalué.

Les études de transition 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 jusqu'à 25 mg/kg une fois par semaine durant 26 semaines ou deux fois par semaine pendant une période maximale de 12 semaines (singe), n'a entraîné aucun effet toxique significatif, 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 jusqu'à 25 mg/kg par semaine 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) pour la dose de 25 mg/kg. 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. Il était de 0,04 seconde (véhicule : 0,03 seconde) pour la dose de 25 mg/kg. 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), la 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 de 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 140 battements/minute (véhicule : 180 battements/minute); tandis que l'intervalle Q-T était respectivement de 0,22 seconde (véhicule : 0,17 seconde) et de 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. Les anomalies des complexes ventriculaires signalées chez les singes traités avec le trastuzumab n'ont pas non plus été jugées significatives sur le plan toxicologique, puisqu'elles 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 du tréhalose (ingrédient de la formulation) chez la souris. 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, un 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 jusqu'à 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 ou de paclitaxel, ou encore 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 non cliniques sur la toxicité aiguë du trastuzumab**

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
							Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-629-1450	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Souris/témoins : CD-1® (ICR) BR/VAF/ Plus™	5/M 5/F	i.v.	0	M3-RD175	---	---	Au moins 2 semaines
					9,4		4,7x	2,8x	
					47		n.d.	n.d.	
					94		47x	19x	
<b>Remarque :</b> 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-RD175	---	---	Au moins 2 semaines
					4,7		2,4x	1x	
					23,5		n.d.	n.d.	
					47		24x	12x	
<b>Remarque :</b> 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 <sup>a</sup>	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/rhésus	2/M 2/F	i.v.	0	M3-RD319  A9806AX	---	---	Au moins 2 semaines
					5		2,5x	n.d.	
					50		2,5x	n.d.	
					50		2,5x	n.d.	
<b>Remarque :</b> 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 le singe rhésus.									
94-436-1450 <sup>b</sup>	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/rhésus	4/F	i.v.	1,5	M3-RD319 C9802AX	0,8x	n.d.	30 jours
					1,5		0,8x	n.d.	
<b>Remarque :</b> 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 <sup>c</sup>	Toxicité aiguë Dose unique (BPL)	Singe/rhésus	6/F	i.v.	1,5	M4-RD494 C9807AX	0,8x	n.d.	11 semaines
					1,5		0,8x	n.d.	

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	N° de lot	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
							Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
<p><b>Remarque :</b> Cette étude croisée a été réalisée dans le but d'obtenir des échantillons de sérum des singes rhésus à la suite d'injections bolus i.v. uniques du trastuzumab sous forme de préparation liquide unidose et du trastuzumab 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 matériel d'étude n'a été observé. Par ailleurs, il n'y a eu aucune différence significative sur le plan statistique et aucune différence notable entre les deux groupes pouvant être attribuées à la différence de formulation.</p>									

i.v. = intraveineuse; n.d. = non disponible.

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

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

<sup>c</sup> Le but de cette étude était d'étayer l'usage clinique du trastuzumab lyophilisé.

**Tableau 44**  
**Sommaire des études non cliniques sur la toxicité de doses multiples de trastuzumab**

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /sexe/groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-667-1450	Doses multiples (BPL)	Singe/rhésus	4 à 6/M 4 à 6/F	i.v.	0	---	---	8 semaines
					2,35	2,4x	2x	
					11,75	12x	11x	
					23,5	24x	21x	
<p><b>Remarque :</b> Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i.v. à des doses atteignant jusqu'à 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 à 6/M 4 à 6/F	i.v.	0	---	---	8 mois
					1	0,5x	0,3x	
					5	2,5x	3x	
					25	13x	14x	
<p><b>Remarque :</b> Les injections de trastuzumab sous forme de bolus i.v. à des doses atteignant jusqu'à 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 à 6/M 4 à 6/F	i.v.	0	---	---	5 mois
					1	1x	n.d.	
					5	5x	n.d.	
					25	25x	n.d.	
<p><b>Remarque :</b> 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. = intraveineuse; n.d. = non disponible.

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

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-663-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu humain	n.d.	n.d.	2,5 mcg/mL 50 mcg/mL	0,02x <sup>a</sup> 0,04x <sup>a</sup>	n.d. n.d.	n.d.
<b>Remarque :</b> 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. 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.								
91-686-1450	Réactivité croisée tissulaire (BPL)	Tissu de singe/rhésus	n.d.	n.d.	2,5 mg/mL 0,79 mg/mL	20x <sup>a</sup> 6x <sup>a</sup>	n.d. n.d.	n.d.
<b>Remarque :</b> 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 monoclonaux anti-p185 <sup>HER2</sup> .								
92-458-1450 <sup>b</sup>	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
<b>Remarque :</b> 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.								
93-446-1450 <sup>c</sup>	Immunogénicité Étude de suivi (BPL)	Singe/ cynomolgus	3/F	i.v.	5,0 5,0	2,5x 2,5x	n.d. n.d.	2 semaines
<b>Remarque :</b> 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.								
94-241-1450	Interactions médicamenteuses Doses uniques (BPL)	Singe/rhésus	3/F	i.v.	1,5	0,8x	n.d.	3 semaines
<b>Remarque :</b> 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), seul, en association avec Adriamycin <sup>®</sup> ou Taxol <sup>®</sup> , ou en association avec Adriamycin <sup>®</sup> ou Cytoxan <sup>®</sup> , a été bien tolérée et n'a entraîné aucun signe de toxicité générale.								

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
91-639-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra : (NZW) SPF	9/F	i.v.	0 1,9	--- 1x	--- n.d.	7 jours
<b>Remarque :</b> 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.								
95-502-1450	Tolérance locale aiguë (BPL)	Lapin/Hra : (NZW) SPF		i.v. i.v. s.c. s.c.	0 5 mg/mL 50 mg/mL 100 mg/mL	--- 1x 9,5x 19x	--- n.d. n.d. n.d.	7 jours
<b>Remarque :</b> 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	Pouvoir hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singés rhésus et d'humains	n.d.	n.d.	4,7 mg/mL	38x <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
<b>Remarque :</b> 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	Pouvoir hémolytique et compatibilité sanguine (BPL)	Sang et plasma de singés rhésus et d'humains	n.d.	n.d.	5 mg/mL	41x <sup>a</sup>	n.d.	n.d.
<b>Remarque :</b> 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/témoins : CD1® (ICR)BRVAF/Plus®	10/M 10/F	i.v.	0 10 100 1 000	--- 35x <sup>d</sup> 350x <sup>d</sup> 3 500x <sup>d</sup>	--- n.d. n.d. n.d.	2 semaines
<b>Remarque :</b> L'administration intraveineuse quotidienne de tréhalose pendant 2 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun effet indésirable à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg chez les souris mâles et femelles.								

Adriamycin est une marque déposée de Pharmacia & Upjohn S.P.A.

Taxol est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company.

Cytosan est une marque déposée de Mead Johnson & Company.

ASC = aire sous la courbe; BPL = bonnes pratiques de laboratoire; i.v. = intraveineuse; n.d. = non disponible; s.c. = sous-cutanée.

<sup>a</sup> 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 maximale dans la circulation humaine (123 mcg/mL).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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.

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

<sup>e</sup> Marques déposées de leur détenteur respectif.

**Toxicité sur la reproduction** : Les résultats des études de toxicité 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 se situaient entre 10 % et 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](#).

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

**Mutagénicité** : 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 résumées au [tableau 47](#).

**Tableau 46**  
**Sommaire des études non cliniques sur les effets du trastuzumab sur la reproduction**

N° de l'étude	Type d'étude	Espèce/ souche	N <sup>bre</sup> /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
95-038-1450	Évaluation de la fertilité (BPL)	Singe/ cynomolgus	6/F	i.v.	0	---	---	7 cycles menstruels
					1	1x	8,0x <sup>a</sup>	
					5	5x	2,2x <sup>a</sup>	
					25	25x	1,6x <sup>a</sup>	
<b>Remarque :</b> L'administration intraveineuse de trastuzumab à raison de 1, 5 et 25 mg/kg durant trois cycles menstruels n'a provoqué aucun signe de toxicité, aucune modification des cycles menstruels et aucune altération du bilan des hormones sexuelles.								
95-039-1450	Développement embryo-fœtal (BPL)	Singe/ cynomolgus	12/F	i.v.	0	---	---	100 jours
					1	1x	7,2x <sup>a</sup>	
					5	5x	2,2x <sup>a</sup>	
					25	25x	1,8x <sup>a</sup>	
<b>Remarque :</b> 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.								
95-238-1450	Passage dans le placenta à la fin de la gestation (BPL)	Singe/ cynomolgus	8/F	i.v.	25	25x	1,7x	7 mois
<b>Remarque :</b> 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.								

i.v. = intraveineuse.

<sup>a</sup> 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 toutefois le rapport entre les concentrations minimales 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	N <sup>bre</sup> /sexe/ groupe	Voie d'admin.	Dose (mg/kg)	Facteur d'innocuité approximatif		Durée de l'étude
						Rapport pondéral	ASC <sub>A</sub> /ASC <sub>H</sub>	
98-024-1450	Test du micronoyau <i>in vivo</i> (BPL)	Souris/ICR/(CRj : CD-1, SPF)	6/M	i.v.	0	---	---	24 heures
					29,5	15x	n.d.	
					59	30x	n.d.	
					118	59 x	n.d.	
<b>Remarque :</b> 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	Mutagenicité (BPL)	<i>Salmonella typhimurium</i> <i>E. coli</i>	n.d.	n.d.	0 à 5 000 mcg/mL	---	---	n.d.
<b>Remarque :</b> Le trastuzumab n'a pas induit de mutations dans 4 souches de <i>Salmonella typhimurium</i> et 2 souches de <i>E. coli</i> quand il a été testé à des concentrations allant jusqu'à 5 000 mcg/mL en l'absence d'un système d'activation métabolique provenant d'un homogénat de foie de rat (S-9) et à raison de 3 750 mcg/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	n.d.	n.d.	0 à 5 000 mcg/mL	---	---	n.d.
<b>Remarque :</b> 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 5 000 mcg/mL inclusivement, avec ou sans activation métabolique. Ces résultats ont été vérifiés dans des études de confirmation réalisées indépendamment.								

ASC = aire sous la courbe; BPL = bonnes pratiques de laboratoire; n.d. = non disponible; i.v. = intraveineuse.

<sup>a</sup> 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 maximale dans la circulation humaine (123 mcg/mL).

## **16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives**

### **16.1.1 Pharmacodynamie comparative non clinique**

#### **Études *in vitro***

Des tests de liaison au HER2 ainsi qu'aux récepteurs C1q et Fc (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb et FcRn), des épreuves sur l'activité d'inhibition de la prolifération cellulaire et des essais sur l'activité de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps ont été réalisés. Selon les résultats, il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes ONTRUZANT, trastuzumab-EU et trastuzumab-US en ce qui a trait aux activités de liaison, au potentiel anti-prolifératif et à l'activité de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.

#### **16.1.2 Toxicologie comparative**


Une étude de toxicité de 4 semaines portant sur l'administration de doses multiples a été menée chez des macaques de Buffon afin d'établir la comparabilité des profils toxicologiques d'ONTRUZANT et du trastuzumab-EU ou du trastuzumab-US. Les profils toxicologiques ont été évalués en fonction de la mortalité, des signes cliniques, du poids corporel, de l'ophtalmoscopie, des électrocardiogrammes (ECG), des paramètres de pathologie clinique (hématologie, coagulation, chimie clinique et analyse d'urine), de la pathologie macroscopique et microscopique et du poids des organes. Les profils immunogénique et pharmacocinétique ont également été évalués. Les résultats ont montré qu'ONTRUZANT, le trastuzumab-EU et le trastuzumab-US ont été bien tolérés à la dose de 25 mg/kg, sans qu'aucune observation importante n'ait été notée. En outre, aucun changement n'a été observé à l'examen macroscopique ou microscopique, et aucune variation du poids des organes n'a été attribuée à ONTRUZANT, au trastuzumab-EU ou au trastuzumab-US. Ces résultats concordent avec ceux des études non cliniques ayant porté sur le trastuzumab et réalisées par le fabricant du médicament biologique de référence.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. PrHERCEPTIN<sup>®</sup>, numéro de contrôle de la présentation : 225046, monographie de produit, 24 mai 2019.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

**ONTRUZANT® (on-TROU-zan)**  
 **trastuzumab pour injection**

### CANCER DU SEIN

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **ONTRUZANT** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ONTRUZANT**.

**ONTRUZANT** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence HERCEPTIN®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

##### **Erreurs de médication**

Il existe un risque d'erreur de médicament entre **ONTRUZANT** (trastuzumab) et Kadcyła® (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du professionnel de la santé que c'est bien la dose recommandée d'**ONTRUZANT** (trastuzumab) qui est administrée et **NON** celle de Kadcyła (trastuzumab emtansine).

##### **Cardiotoxicité (effets toxiques sur le cœur)**

L'administration d'**ONTRUZANT** peut entraîner des problèmes cardiaques, notamment une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque peut apparaître plus tard, après la fin du traitement avec **ONTRUZANT**. Dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patients traités avec le trastuzumab en association avec une chimiothérapie que chez ceux qui avaient reçu uniquement la chimiothérapie, et ce risque était plus élevé lorsque le trastuzumab était administré avec un taxane après un traitement avec une anthracycline et la cyclophosphamide. Chez les patients atteints d'un cancer du sein qui s'était 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 les patients qui avaient reçu le trastuzumab en même temps que des anthracyclines et de la cyclophosphamide.

**Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant votre traitement avec ONTRUZANT.**

### **Réactions liées à la perfusion; problèmes pulmonaires**

Certains patients ont présenté des réactions liées à la perfusion et 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 de trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion d'ONTRUZANT doit être arrêtée 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. Si vous avez une réaction allergique grave, de l'enflure, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement important, votre médecin pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement avec ONTRUZANT.

### **Toxicité pour le fœtus (bébé à naître)**

**Lorsqu'il est pris par une femme enceinte, ONTRUZANT peut être nocif pour le fœtus (bébé à naître) et, dans certains cas, provoquer la mort du fœtus.** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces durant le traitement avec ONTRUZANT et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Les femmes traitées avec ONTRUZANT qui allaitent doivent arrêter d'allaiter ou cesser ONTRUZANT.

### **Pourquoi ONTRUZANT est-il utilisé?**

- ONTRUZANT est un médicament contre le cancer qui doit être prescrit par un médecin.
- ONTRUZANT est utilisé pour ralentir la croissance de certaines cellules du cancer du sein qui produisent des quantités importantes de protéine HER2. Il n'est employé que chez les patients dont la tumeur grossit plus rapidement que la normale en raison d'un problème génétique dans les cellules. Ce phénomène se produit dans environ 25 à 30 % des cas de cancer du sein.
- Si votre médecin vous a prescrit PERJETA® (pertuzumab) et un médicament chimiothérapeutique appelé docétaxel en association avec ONTRUZANT, vous devriez également lire les feuillets d'information sur ces médicaments.
  - ONTRUZANT est aussi approuvé pour le traitement du cancer gastrique (cancer de l'estomac). Les renseignements destinés aux patients sur l'utilisation d'ONTRUZANT dans le traitement du cancer gastrique sont fournis sur un feuillet distinct intitulé RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – CANCER GASTRIQUE.

### **Dans quelles circonstances faut-il utiliser ONTRUZANT?**

Les patients dont les cellules tumorales du cancer du sein produisent de grandes quantités de protéine HER2 peuvent prendre ONTRUZANT.

ONTRUZANT est utilisé chez certains patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce après une intervention chirurgicale et à la suite d'une chimiothérapie OU après une intervention chirurgicale et en association avec une chimiothérapie à base de taxane, ainsi que chez les patients dont le cancer du sein s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps.

### **Comment ONTRUZANT agit-il?**

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 les tumeurs et ainsi limiter la croissance du cancer.

ONTRUZANT appartient à une classe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». Ce sont des anticorps qui ciblent le gène HER2 et inhibent son activité. Une fois fixés au récepteur HER2 sur une cellule cancéreuse, ils arrêtent la croissance de cette cellule et peuvent même la détruire.

### **Quels sont les ingrédients dans ONTRUZANT?**

Ingrédient médicamenteux : chaque fiole d'ONTRUZANT contient 440 mg ou 150 mg de trastuzumab.

Ingrédients non médicamenteux : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, dihydrate d' $\alpha,\alpha$ -tréhalose, L-histidine et polysorbate 20. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec ONTRUZANT contient de l'alcool benzylique.

### **ONTRUZANT est disponible sous la forme posologique qui suit :**

ONTRUZANT est une poudre stérile qui doit être reconstituée et administrée par voie intraveineuse (i.v.).

### **Ne prenez pas ONTRUZANT si :**

- vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir « Quels sont les ingrédients dans ONTRUZANT? »).

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par ONTRUZANT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez déjà mal réagi à ONTRUZANT, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
- vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non;
- vous êtes atteint 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 patients âgés atteints 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;
- vous avez déjà reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie (surtout s'il s'agissait d'une anthracycline comme la doxorubicine ou l'épirubicine, ou d'un médicament apparenté comme le mitoxantrone);
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez. 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 recevaient ONTRUZANT;
- vous avez de la difficulté à respirer quand vous êtes au repos.

Ces renseignements vous aideront, votre médecin et vous, à décider si vous devriez recevoir ONTRUZANT et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement.

## **Autres mises en garde à connaître :**

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ONTRUZANT 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 ONTRUZANT. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (comme des démangeaisons, une respiration sifflante, des étourdissements ou des battements de cœur rapides), vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ONTRUZANT :**

ONTRUZANT n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses chez l'être humain. Aucune interaction importante avec d'autres médicaments n'a été observée lors des études cliniques sur ONTRUZANT.

### **Comment prendre ONTRUZANT :**

Votre médecin vous a prescrit ONTRUZANT après avoir soigneusement évalué votre état de santé. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament.

La pharmacie de l'hôpital préparera ONTRUZANT en vue de son administration. Si vous êtes allergique à l'alcool benzylique, la poudre ONTRUZANT doit être mélangée avec de l'eau stérile.

Vérifiez auprès du professionnel de la santé que c'est bien la dose recommandée d'ONTRUZANT (trastuzumab) qui est administrée et NON celle de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

### **Dose habituelle :**

La dose habituelle d'ONTRUZANT dépend du poids corporel. Votre médecin calculera votre dose.

La durée de votre traitement avec ONTRUZANT dépendra de votre réponse au traitement. Votre médecin vérifiera régulièrement votre réponse pour déterminer combien de doses vous recevrez.

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

Votre première perfusion d'ONTRUZANT durera environ 90 minutes. Si vous la tolérez bien, les perfusions suivantes pourront être administrées plus rapidement, habituellement en 30 minutes.

## Surdosage :

Si vous pensez que vous avez (ou qu'une personne dont vous vous occupez a) reçu trop d'ONTRUZANT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Pour obtenir des renseignements sur le risque de surdosage avec KADCYLA en raison d'une erreur de médication, veuillez consulter la monographie de KADCYLA.

## Dose oubliée :

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira à quel moment vous devrez recevoir votre prochaine perfusion d'ONTRUZANT.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONTRUZANT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque ONTRUZANT vous est administré. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Tout médicament peut causer des effets indésirables. 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 tout symptôme nouveau ou persistant. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourrait vous aider à 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.

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

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

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante d'ONTRUZANT pourrait prévenir ces effets indésirables.

Les effets indésirables le plus souvent observés pendant les études cliniques ont été la fièvre et les frissons, les nausées, les vomissements, la diarrhée, la douleur et les maux de tête. Ces symptômes peuvent être traités facilement. La prise de certains médicaments avant la perfusion d'ONTRUZANT peut prévenir certains effets indésirables.

Les effets indésirables moins fréquents sont :

- 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 patients qui ont déjà reçu une anthracycline (comme la doxorubicine ou l'épirubicine). L'insuffisance cardiaque causée par le traitement avec ONTRUZANT peut varier en intensité et exiger un traitement à l'aide d'un médicament pour le cœur. Le traitement avec ONTRUZANT 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 diminution temporaire du nombre de globules rouges dans le sang;
- une diminution temporaire du nombre de globules blancs qui peut augmenter votre risque d'infection et de diarrhée.

Dans les cas de maladie pulmonaire, on observe souvent une difficulté à respirer, de la fatigue et une perte de poids.

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

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>LES PLUS COURANTS (≥ 10 %)</b> <b>Diarrhée</b> : plus de quatre selles par jour ou de la diarrhée pendant la nuit		✓	
<b>MOINS COURANTS (≥ 1 % et ≤ 10 %)</b> <b>Problèmes cardiaques</b> : les symptômes comprennent l'essoufflement et la rétention d'eau (enflure de la partie inférieure des jambes)		✓	
<b>Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang) :</b> les symptômes comprennent l'essoufflement, des battements de cœur rapides, les étourdissements et la sensation de tête légère		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Diminution du nombre de globules blancs pouvant augmenter le risque d'infection :</b> les symptômes possibles d'une infection comprennent la fièvre (température de plus de 38 °C ou 101 °F), les frissons, le mal de gorge, la toux, une rougeur ou une enflure, ou de la douleur au moment d'uriner		✓	
<b>Problèmes pulmonaires :</b> les symptômes comprennent l'essoufflement, une respiration sifflante ou la toux		✓	

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

La pharmacie de l'hôpital conservera ONTRUZANT au réfrigérateur. ONTRUZANT peut être à la température ambiante pendant la perfusion.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'ONTRUZANT :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du


fabricant ([www.organon.ca](http://www.organon.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : <À déterminer>

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

 **ONTRUZANT® (on-TROU-zan)**  
**trastuzumab pour injection**

#### CANCER GASTRIQUE

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **ONTRUZANT** et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ONTRUZANT**.

**ONTRUZANT** est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) du médicament biologique de référence HERCEPTIN®. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité à un médicament biologique de référence dont la vente est déjà autorisée.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Erreurs de médication

Il existe un risque d'erreur de médicament entre **ONTRUZANT** (trastuzumab) et Kadcyła® (trastuzumab emtansine). Vérifiez auprès du professionnel de la santé que c'est bien la dose recommandée d'**ONTRUZANT** (trastuzumab) qui est administrée et **NON** celle de Kadcyła (trastuzumab emtansine).

##### Cardiotoxicité (effets toxiques sur le cœur)

L'administration d'**ONTRUZANT** peut entraîner des problèmes cardiaques, notamment une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque peut apparaître plus tard, après la fin du traitement avec **ONTRUZANT**. Dans le traitement du cancer du sein au stade précoce, l'incidence de dysfonction cardiaque était plus élevée chez les patients traités avec le trastuzumab en association avec une chimiothérapie que chez ceux qui avaient reçu uniquement la chimiothérapie, et ce risque était plus élevé lorsque le trastuzumab était administré avec un taxane après un traitement avec une anthracycline et la cyclophosphamide. Chez les patients atteints d'un cancer du sein qui s'était 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 les patients qui avaient reçu le trastuzumab en même temps que des anthracyclines et de la cyclophosphamide.

**Votre fonction cardiaque doit être évaluée par votre médecin avant et pendant votre traitement avec ONTRUZANT.**

### **Réactions liées à la perfusion; problèmes pulmonaires**

Certains patients ont présenté des réactions liées à la perfusion et 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 de trastuzumab ou dans les 24 heures qui ont suivi. Votre perfusion d'ONTRUZANT doit être arrêtée 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. Si vous avez une réaction allergique grave, de l'enflure, des problèmes pulmonaires, une inflammation des poumons ou un essoufflement important, votre médecin pourrait devoir arrêter définitivement votre traitement avec ONTRUZANT.

### **Toxicité pour le fœtus (bébé à naître)**

**Lorsqu'il est pris par une femme enceinte, ONTRUZANT peut être nocif pour le fœtus (bébé à naître) et, dans certains cas, provoquer la mort du fœtus.** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces durant le traitement avec ONTRUZANT et pendant au moins 7 mois après la fin du traitement. Les femmes traitées avec ONTRUZANT qui allaitent doivent arrêter d'allaiter ou cesser ONTRUZANT.

### **Pourquoi ONTRUZANT est-il utilisé?**

- ONTRUZANT est un médicament contre le cancer qui doit être prescrit par un médecin.
- ONTRUZANT est utilisé pour ralentir la croissance de cellules spécifiques du cancer gastrique qui s'est propagé à d'autres organes ou à d'autres parties du corps qui produisent des quantités importantes de protéine HER2.
- ONTRUZANT 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.
  - ONTRUZANT est aussi approuvé pour le traitement du cancer du sein. Les renseignements pour le consommateur sur l'utilisation d'ONTRUZANT dans le traitement du cancer du sein sont fournis sur un feuillet distinct intitulé RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT – CANCER DU SEIN.

### **Dans quelles circonstances faut-il utiliser ONTRUZANT?**

Les patients dont les cellules tumorales gastriques produisent de grandes quantités de protéine HER2 peuvent prendre ONTRUZANT.

ONTRUZANT 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.

### **Comment ONTRUZANT agit-il?**

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 les tumeurs et ainsi limiter la croissance du cancer.

ONTRUZANT appartient à une classe de médicaments appelés « anticorps monoclonaux ». Ce sont des anticorps qui ciblent le gène HER2 et inhibent son activité. Une fois fixés au récepteur HER2 sur une cellule cancéreuse, ils arrêtent la croissance de cette cellule et peuvent même la détruire.

### **Quels sont les ingrédients dans ONTRUZANT?**

Ingrédient médicinal : chaque fiole d'ONTRUZANT contient 440 mg ou 150 mg de trastuzumab.

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-histidine monohydraté, dihydrate d' $\alpha$ , $\alpha$ -tréhalose, L-histidine et polysorbate 20. L'eau bactériostatique pour injection qui est fournie avec ONTRUZANT contient de l'alcool benzylique.

### **ONTRUZANT est disponible sous la forme posologique qui suit :**

ONTRUZANT est une poudre stérile qui doit être reconstituée et administrée par voie intraveineuse (i.v.).

### **Ne prenez pas ONTRUZANT si :**

- vous êtes allergique au trastuzumab, aux protéines des cellules ovariennes de hamsters chinois ou à tout autre ingrédient du produit (voir « Quels sont les ingrédients dans ONTRUZANT? »).

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par ONTRUZANT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez déjà mal réagi à ONTRUZANT, à l'alcool benzylique ou à l'un des ingrédients inactifs;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments, à des aliments ou à des colorants;
- vous prenez d'autres médicaments, qu'ils aient été prescrits par votre médecin ou non;
- vous êtes atteint 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 patients âgés atteints 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;
- vous avez déjà reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie (surtout s'il s'agissait d'une anthracycline comme la doxorubicine ou l'épirubicine, ou d'un médicament apparenté comme le mitoxantrone);
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez. 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 recevaient ONTRUZANT;
- vous avez de la difficulté à respirer quand vous êtes au repos.

Ces renseignements vous aideront, votre médecin et vous, à décider si vous devriez recevoir ONTRUZANT et si des précautions particulières sont nécessaires pendant votre traitement.

## **Autres mises en garde à connaître :**

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ONTRUZANT 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 ONTRUZANT. Si vous présentez des effets indésirables liés à la perfusion (comme des démangeaisons, une respiration sifflante, des étourdissements ou des battements de cœur rapides), vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines tant que les symptômes n'ont pas complètement disparu.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ONTRUZANT :**

ONTRUZANT n'a fait l'objet d'aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses chez l'être humain. Aucune interaction importante avec d'autres médicaments n'a été observée lors des études cliniques sur ONTRUZANT.

### **Comment prendre ONTRUZANT :**

Votre médecin vous a prescrit ONTRUZANT après avoir soigneusement évalué votre état de santé. D'autres personnes qui ont des problèmes semblables aux vôtres pourraient ne pas bénéficier de ce médicament.

La pharmacie de l'hôpital préparera ONTRUZANT en vue de son administration. Si vous êtes allergique à l'alcool benzylique, la poudre ONTRUZANT doit être mélangée avec de l'eau stérile.

Vérifiez auprès du professionnel de la santé que c'est bien la dose recommandée d'ONTRUZANT (trastuzumab) qui est administrée et NON celle de KADCYLA (trastuzumab emtansine).

### **Dose habituelle :**

La dose habituelle d'ONTRUZANT dépend du poids corporel. Votre médecin calculera votre dose.

La durée de votre traitement avec ONTRUZANT dépendra de votre réponse au traitement. Votre médecin vérifiera régulièrement votre réponse pour déterminer combien de doses vous recevrez.

Une infirmière autorisée vous administrera ONTRUZANT dans un hôpital ou une clinique de soins ambulatoires, à des intervalles réguliers (en général, toutes les 3 semaines) déterminés par votre médecin. ONTRUZANT n'est pas pris par la bouche; il doit être administré par voie intraveineuse, au moyen d'un tube de plastique mince muni d'une aiguille qui est insérée dans une veine de la main ou du bras. Ce type d'administration s'appelle une perfusion intraveineuse.

Votre première perfusion d'ONTRUZANT durera environ 90 minutes. Si vous la tolérez bien, les perfusions suivantes pourront être administrées plus rapidement, habituellement en 30 minutes.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous avez (ou qu'une personne dont vous vous occupez a) reçu trop d'ONTRUZANT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Pour obtenir des renseignements sur le risque de surdosage avec KADCYLA en raison d'une erreur de médication, veuillez consulter la monographie de KADCYLA.

**Dose oubliée :**

Si vous sautez une dose, votre médecin vous dira à quel moment vous devrez recevoir votre prochaine perfusion d'ONTRUZANT.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONTRUZANT?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque ONTRUZANT vous est administré. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Tout médicament peut causer des effets indésirables. 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 tout symptôme nouveau ou persistant. Votre médecin pourra vous dire quoi faire et pourrait vous aider à 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.

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

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

La prise de certains médicaments avant la perfusion suivante d'ONTRUZANT 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 d'ONTRUZANT peut prévenir certains effets indésirables.



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

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

Le tableau suivant présente les effets secondaires 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.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>MOINS COURANTS (≥ 1 % et ≤ 10 %)</b> <b>Problèmes gastro-intestinaux</b> - diarrhée, - vomissements, - difficulté à avaler.		✓	
<b>Troubles sanguins</b> - baisse du nombre de globules blancs entraînant un risque accru d'infection; fièvre.		✓	
<b>Infections</b> - infection des poumons (pneumonie). Les symptômes peuvent comprendre un rhume suivi d'une forte fièvre.		✓	
<b>Troubles généraux</b> - fièvre		✓	
<b>Troubles métaboliques</b> - anorexie		✓	
<b>Problèmes aux reins</b> - 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.			
-------------------------------------	--	--	--

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;
- ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

La pharmacie de l'hôpital conservera ONTRUZANT au réfrigérateur. ONTRUZANT peut être à la température ambiante pendant la perfusion.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'ONTRUZANT :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.organon.ca](http://www.organon.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Samsung Bioepis Co., Ltd.

Dernière révision : 28 January 2022